

B. Bula-Wiese

Berlijn 1977

Aus der Orthopädischen Abteilung des
Städt. Rudolf-Virchow-Krankenhauses

Direktor: Prof. Dr. F. Hofmeister

Die Gicht im Hüftgelenk

Inaugural - Dissertation

zur

Erlangung der medizinischen Doktorwürde

an den Medizinischen Fachbereichen

der Freien Universität Berlin

vorgelegt von

Bärbel Bula-Wiese, geb. Wiese

aus Minden



Referent: Prof. Dr. F. Hofmeister

Korreferent: Prof. Dr. A. Ruiz-Torres

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fachbereiche
der Freien Universität Berlin

Promoviert am: 24. 2. 1977

Inhaltsverzeichnis

	Seite
A. Einführung	5
B. Vorbemerkungen zur Gicht	8
B.1 Definition und Wesen der Gicht	8
B.2 Zur Pathogenese der Hyperurikämie	9
B.2.1 Die renale Gichttheorie	10
B.2.2 Die Überproduktionstheorie	11
B.3 Vererbung, Geschlechtsspezifität und Altersverteilung	20
B.4 Pathologisch - anatomische Grundlagen	22
B.4.1 Pathogenese des Gichtanfalls	22
B.4.2 Pathologisch - morphologische Veränderungen	25
B.5 Zur Klinik der Gicht	27
B.6 Zur Diagnose der Gicht	31
B.7 Begleiterkrankungen	35
C. Darstellung und Auswertung des eigenen Krankengutes	37
D. Diskussion	64
E. Literaturverzeichnis	68

Einführung

Die Gicht als schwere Stoffwechsel- und Gelenkerkrankung rückt heute mit zunehmendem Anstieg des Lebensstandards in den Industrienationen immer mehr in den Mittelpunkt differentialdiagnostischer Erwägungen bei schmerzhaften Störungen des Muskel- und Skelettsapparates.

Die Frage, ob die Gicht in früheren Zeiten eine seltenere Erkrankung darstellte, wird in der Literatur unterschiedlich beantwortet. GUDZENT u. HOLZMANN (1927) bearbeiteten das Sektionsmaterial des Pathologischen Institutes der Charité in Berlin mit insgesamt 32089 Obduktionen in den Jahren von 1901 bis 1925 und fanden darunter nur 77 Gichtfälle, was 0,24% entspricht.

Zwischen 1914 und 1953 wurde auf deutschen Kongressen nicht über die Gicht referiert (GRAFE (1953)).

Mitte bis Ende der fünfziger Jahre wurde die Gicht noch von der überwiegenden Zahl der deutschen Autoren als sehr seltene Krankheit angesehen (ZÖLLNER (1957), BANSI u. SCHWARTING (1958)), während BRUGSCH (1955) schon über eine Zunahme der Erkrankungen in den USA berichtete, die in allen Teilen des Landes gleichmäßig beobachtet werden konnte. Von 520 Gichtpatienten berichtete KUZELL (1955) aus einer Klinik in San Francisco, und über 231 Kranke schrieb BARTELS (1959) aus einem Bostoner Krankenhaus. In Anbetracht der Pathogenese der Gichterkrankung glaubt TALBOTT (1967) nicht an Unterschiede in der Erkrankungsfrequenz zu verschiedenen Zeiten.

Fest steht nur, daß eine Abnahme der Häufigkeit für Zeiten mit chronischer Unterernährung der Bevölkerung zugegeben werden kann, wie dies während und nach den beiden Weltkriegen in Deutschland der Fall war.

DRUBE u. REINWEIN (1959) berichteten über eine Häufigkeit von 0,12%, zehn Jahre später hat die Gicht in ihrer Morbidität unter der männlichen Bevölkerung die Größenordnung von 1-2% erreicht (SCHILLING (1969)).

Eine übersichtliche Darstellung der Häufigkeitszunahme der Gicht in den Jahren von 1948 bis 1970 gibt die folgende Abbildung:

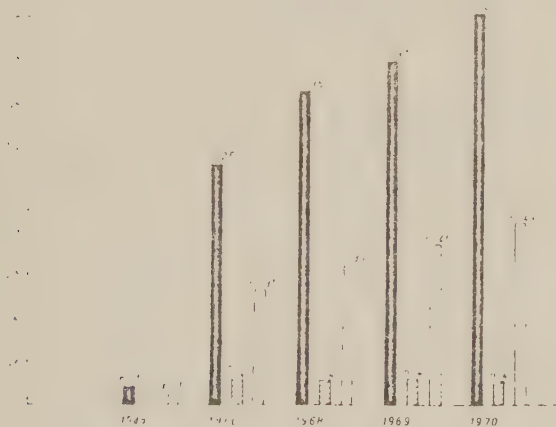


Abb.1 Prozentualer Anteil der Gicht als Gelenkerkrankung am gesamten ambulanten Krankengut der Med. Univ.-Poliklinik Freiburg i. Br. aus den Jahren 1948, 1966, 1968, 1969 und 1970 ■

Prozentualer Anteil der gichtkranken Männer am männlichen Patientengut □

Prozentualer Anteil der gichtkranken Frauen am weiblichen Patientengut ▨ (aus G. BABUCKE, D.P. MERTZ: Dtsch. Med. Wschr. 98 (1973), 183)

Es ist interessant, zu sehen, daß der Anteil der weiblichen Gichtkranken konstant blieb, während die Morbidität unter den Männern praktisch linear anstieg.

MERTZ u. BABUCKE (1971) schlossen aus ihren Untersuchungen, daß gegenwärtig bei jedem zweiten Mann, der mit einer entzündlichen Gelenkerkrankung den Internisten aufsucht, mit einer Gicht zu rechnen ist.

O'DUFFY (1975) veröffentlichte kürzlich eine retrospektive Studie aus der Mayo Clinic, anhand derer sich zeigte, daß die Diagnosestellung der Gichterkrankung in den Jahren von 1949 bis 1972 nur unwesentlich, nämlich von 1,5 auf 2,2% angestiegen war.

In Arbeiten zur Ätiologie der aseptischen Hüftkopfnekrose ist gerade in letzter Zeit gehäuft versucht worden, Zusammenhänge zwischen dieser Erkrankung und bestimmten Stoffwechselstörungen, unter anderem auch der Gicht, bzw. Hyperurikämie aufzuzeigen (REICHELT (1969), MÜLLER - SCHWEINITZER (1970), FISCHER u. DIETSCHI (1972), DOERR (1974), WILKE (1974)). Es ist jedoch bisher anscheinend erst wenige Male gelungen, durch histologische Untersuchungen eine direkte Beziehung zwischen Gicht und Hüftkopfnekrose wahrscheinlich zu machen.

HOFMEISTER (1967) gelang erstmalig der pathologisch - anatomische Nachweis einer Arthritis urica des Hüftgelenkes. Der Befall dieses Gelenkes im Rahmen einer Gichterkrankung wird im allgemeinen als sehr ungewöhnlich angesehen.

Ziel dieser Arbeit soll es sein, einen Beitrag zu der Frage der Gichtmanifestation im Hüftgelenk zu liefern.

Vorbemerkungen zur Gicht

Definition und Wesen der Gicht

Unter primärer Gicht verstehen wir heute die klinische artikuläre und extraartikuläre Manifestation der familiären Hyperurikämie.

Sie wird der sekundären Gicht gegenübergestellt, die im Gefolge definierter Grundkrankheiten auftreten kann, die mit vermehrtem Auf- und Abbau von Nucleoproteiden (Hämoblastosen, Psoriasis, Polyzythämie) oder mit verminderter renaler Harnsäureausscheidung (chronische Niereninsuffizienz) einhergehen (GUTMAN (1953), GUTMAN, YÜ und WEISSMANN (1956), TALBOTT (1959), TINNEY, POLLEY, HALL u. GIFFIN (1945), VIDEBAEK (1950), ACHENBACH (1955), THANNHAUSER (1929)).

Insgesamt scheint eine sekundäre Gicht mit klassischer Symptomatik als Komplikation der obengenannten Grundkrankheiten recht selten aufzutreten.

SARRE u. MERTZ (1965) stellten bei 882 Fällen von chronischer Nierenerkrankung (davon 342 Fälle mit chronischer Niereninsuffizienz) nur zweimal eine sekundäre oder auch symptomatische Gicht fest, d.h. in 0,23% des Gesamtkollektivs, bzw. in 0,58% der niereninsuffizienten Patienten.

Das Wesen der primären Gicht besteht in einer sich allmählich entwickelnden Vermehrung des "Harnsäurepools" von normal etwa 1 Gramm auf 30 und mehr Gramm , was zu einem Anstieg des Harnsäuregehaltes der extrazellulären Flüssigkeit führt. Beim pH-Wert des Blutes liegt die Harnsäure zu 99% als Natriumurat vor (ZÖLLNER (1957)) und ist nur bis zu einer Konzentration von 6,4 mg/100 ml löslich (PETERS u. VAN SLYKE (1946)).

Bei Überschreiten dieser pH-abhängigen Löslichkeitsgrenze -

die Löslichkeit von Harnsäure nimmt bei sinkendem pH-Wert ab (WILCOX (1972)) - kommt es zur Ausfällung und Ablagerung von Uratkristallen in den Geweben und somit zur klinischen Manifestation der Gicht.

Zur Pathogenese der Hyperurikämie

Ganz allgemein ist das Auftreten der Gicht auf eine Störung des Gleichgewichtes der Harnsäurebilanz im Organismus zurückzuführen.

Ziel der Untersuchungen zur Pathogenese ist es, Art, Zahl und Lokalisation der Defekte ausfindig zu machen, die für diese Störung verantwortlich sein könnten.

Seit Sicherung der Erbllichkeit sind diejenigen Theorien, die eine Hyperurikämie und Manifestation der Gicht als Folge exogener Einflüsse ansahen, nicht mehr aufrechtzuerhalten. Exogene Faktoren können lediglich als auslösendes Moment an der Manifestation des Leidens beteiligt sein.

Hinsichtlich der Lokalisation des bei der Gicht bestehenden Stoffwechseldefektes werden heute hauptsächlich zwei Theorien diskutiert (STROHMEYER u. GERDES (1973)):

- 1) die renale Gichttheorie, die zuerst von GARROD (1853), später dann von THANNHAUSER (1956) und ZÖLLNER (1960) vertreten wurde, sieht die wesentliche Ursache in einer Ausscheidungsinsuffizienz der Niere für Harnsäure.
- 2) die Überproduktionstheorie, unter der eine gesteigerte Purinsynthese verstanden wird, die durch verschiedenartige Defekte innerhalb des Purinmetabolismus hervorgerufen werden kann.

1) die renale Gichttheorie

Verminderte Uratausscheidung durch die Nieren ist eine mögliche Erklärung für die erhöhte Harnsäurekonzentration im Serum bei der Gicht. CARROD (1853) hat vermutlich diese Theorie inauguriert.

Harnsäure, das Endprodukt des Purinstoffwechsels, wird vom Glomerulus frei filtriert. Die normale Ausscheidung beim Gesunden beträgt unter Normalkost 600mg/24 Stunden.

Lange Zeit stand der Mechanismus der renalen Harnsäureausscheidung im Mittelpunkt der Forschungen { BERLINER u. Mitarb. (1950), PRAETORIUS u. KIRK (1950)}.

Erstere stellten fest, daß die Erhöhung der Plasmaharnsäure durch Uratinfusion zu einer Erhöhung der Harnsäureclearance bei Gesunden führt. Die Feststellung eines Transportmaximums für Harnsäure führte zu der Annahme, daß die Ausscheidung ausschließlich durch die Größe der Rückresorption aus dem Primärfiltrat bestimmt wird.

Auch THANNHAUSER (1956) sah in einer funktionellen Störung im Sinne einer vermehrten Rückresorption " die wahrscheinlichste Erklärung " für die Pathogenese der Gicht.

Pharmakologische Ergebnisse, wie die Tatsache, daß Probenecid, das einen Hemmstoff für den tubulären Transport darstellt, die Harnsäureclearance erhöht, sprachen anfänglich ebenso für eine reine Filtrations - Rückresorptionstheorie (SIROTA u. Mitarb. (1952)).

Spätere Ergebnisse machten dann jedoch wahrscheinlich, daß es außer der Rückresorption auch noch einen tubulären Sekretionsmechanismus für Harnsäure geben müsse (GUTMAN u. YÜ (1957), NUGENT u. Mitarb. (1952), YÜ u. Mitarb. (1961), GUTMAN u. YÜ (1958)).

Neuere Untersuchungen stützen diese Theorie: mit Hilfe von

Pyrazinamid, das spezifisch den Sekretionsmechanismus von Urat hemmt, konnte jede Komponente des bidirektionalen Transportsystems für Urat einzeln untersucht werden (STEELE (1967), GUTMAN u. Mitarb. (1969), RIESELBACH (1970), ABRAMSON (1975)).

RIESELBACH (1970) fand bei 15 Gichtpatienten, die er nach ihrem Urat - turnover in Normo-, bzw. Überproduzenten eingeteilt hatte, normale Rückresorptionsverhältnisse bei beiden Gruppen, sowohl unter Hyper-, als auch unter Normourikämie. Unterschiede zeigten sich dagegen bei den Sekretionsmechanismen: Überproduzenten zeigten normale Verhältnisse, während Normoproduzenten eine verminderte Uratsekretion bei Hyperurikämie aufwiesen.

Somit könnte ein insuffizienter Sekretionsmechanismus die Hyperurikämie bei Normoproduzenten erklären.

2) die Überproduktionstheorie

wurde später der renalen Theorie gegenübergestellt. Sie sieht die Ursache für die Hyperurikämie in einer auf unterschiedlichen Stoffwechseldefekten beruhenden Steigerung der Purinbiosynthese und somit einer vermehrten Produktion ihres Endproduktes, der Harnsäure.

Um die einzelnen Zusammenhänge deutlich machen zu können, möchten wir einen kurzen Überblick über die Purinbiosynthese sowie ihre Regulationsmechanismen geben (Abb.2). Die stufenweise Synthese des Purinskeletts (RAPOPORT (1966), BUDDECKE (1974)) erfolgt durch zehn enzymatische Reaktionsschritte:

durch Einwirkung der Phosphoribosylpyrophosphat - Synthetase (PRPP-Synthetase) entsteht aus Ribose-5-phosphat unter ATP-Verbrauch das Phosphoribosyl-1-pyrophosphat (PRPP). Im nächsten Reaktionsschritt entsteht aus PRPP und Glutamin unter Einwirkung der Glutamin-Phosphoribosyl-

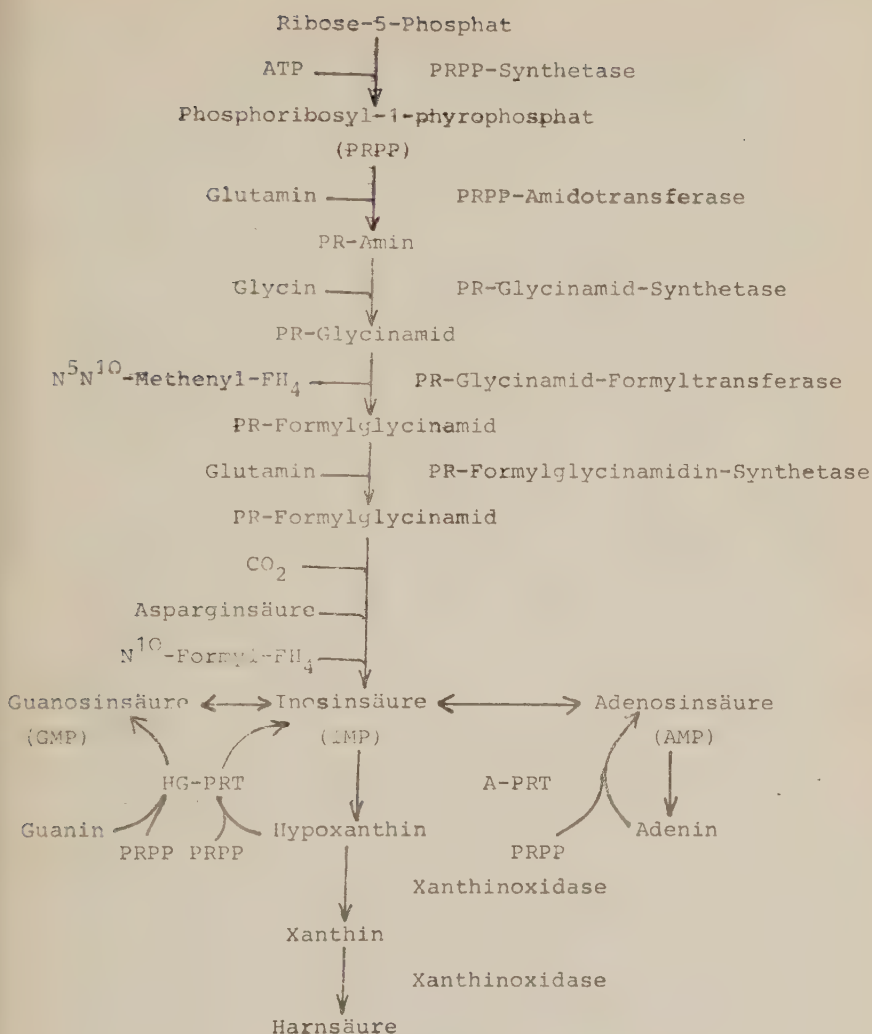


Abb.2 Purinbiosynthese

pyrophosphat-Amidotransferase (PRPP-Amidotransferase) das 5-Phosphoribosyl-1-amin und Glutaminsäure. Diese irreversible Reaktion wird durch die Purinmononucleotide über einen Rückkopplungsmechanismus gehemmt.

Phosphoribosylamin reagiert im dritten Reaktionsschritt unter Anwesenheit von ATP mit Glycin zum Glycinamid-Ribonucleotid.

Nach Formylierung und nochmaliger Reaktion mit Glutamin entsteht das Formylglycinamid-Ribonucleotid.

Durch vier weitere Reaktionsschritte, in denen Asparaginsäure, CO und ein Formylrest benötigt werden, kommt es zum Ringschluß und zur Bildung von Inosinsäure (IMP). IMP kann sowohl zu Adenosinsäure (AMP) als auch zu Guanosinsäure (GMP) umgewandelt werden.

Aus den Mononucleotiden entstehen dann die Purinnucleoside, die dann durch die Purinnucleosid-Phosphorylase in Ribose-1-phosphat und die entsprechenden freien Basen gespalten werden. Beim Menschen entstehen dabei hauptsächlich Hypoxanthin und Guanin. Hypoxanthin wird durch die Xanthinoxidase zu Xanthin und dieses weiter zu Harnsäure oxidiert.

Neben dieser De-novo-Synthese von Purin existiert noch ein Stoffwechselweg, in dem freie Purinbasen wiederverwertet werden können. Die Purinbasen können in diesem sogenannten "salvage pathway" durch zwei verschiedene Purin-Phosphoribosyltransferasen zu den entsprechenden Purinnucleotiden wieder aufgebaut werden. Die Hypoxanthin-Guanin-Phosphoribosyltransferase katalysiert die Umwandlung von Hypoxanthin, Guanin und Xanthin zu IMP, GMP und XMP. Die Adenin-Phosphoribosyltransferase wandelt Adenin zu AMP um.

Dieser "salvage Pathway" ist für die Regulation der Purinbiosynthese von großer Bedeutung, da die gebildeten Mono-

nucleotide den ersten Schritt der Purinsynthese im Sinne einer Rückkopplungshemmung beeinflussen und außerdem PRPP, die Ausgangssubstanz der De-novo-Purinsynthese verbraucht wird.

Grundlage für die Erforschung möglicher Stoffwechseldesfekte im Rahmen der Hyperurikämie bildete die Tatsache, daß bei Gichtpatienten erhöhte Harnsäureausscheidungen im Urin (600mg/24 Stunden) gemessen wurden.

Genauere Untersuchungen stammen von BENEDICT (1949), der mit Hilfe ¹⁵N-markierter Harnsäure und ihrer Ausscheidung im Urin den Gesamtgehalt des Körpers an Harnsäure, den sogenannten " miscible pool ", sowie den Harnsäure-turnover berechnete.

Bei einem gesunden Mann beträgt nach seinen Angaben die Größe des Harnsäurepools 1100 - 1300 mg.

Den Pool eines Gichtkranken ohne sichtbare Tophi fand er mit 4800 mg 4-mal so hoch wie den des gesunden Patienten. Bei einem weiteren schwerkranken Gichtpatienten mit sichtbar ausgebildeten Tophi errechnete er sogar einen Pool von 18500 mg. Dieses Ergebnis veranlaßte BENEDICT zu der Folgerung, daß das Urat der Gelenkdepots und Tophi mit in den Pool eingehe und somit in einem dynamischen Gleichgewicht mit dem Serumurat stehe.

BENEDICT's Methode beinhaltete jedoch zu viele Ungenauigkeiten, besonders bei Patienten mit Tophi (ZÖLLNER (1960), GUTMAN (1965)). Man mußte eine prompte und gleichmäßige Verteilung und Durchmischung der markierten mit der nicht markierten Harnsäure voraussetzen können, sowie ein steady-state, in dem die Harnsäureausscheidung = Harnsäureproduktion über den Zeitraum der Messung wäre.

Trotzdem gab dieser Befund des erhöhten Harnsäurepools bei

Gichtkranken Anlaß dazu, nun nach der Art der zugrundeliegenden Störung zu suchen.

BENEDICT u. Mitarb. (1952) verwandten drei Jahre später eine Methode zur Berechnung der Biosynthese des Urats, mit der sie zu einem gewissen Teil die fälschlich hohen Werte umgingen, die sie aus Äquilibrierung mit tophischen Ablagerungen erhalten hatten: sie verabreichten Gichtkranken und Gesunden eine radioaktive Vorstufe der Purine, mit ^{15}N -markiertes Glycin, und bestimmten den Einbau des Isotops in die im Urin erscheinende Harnsäure.

Bei dem Patienten mit primärer Gicht, der nachgewiesenermaßen eine erhöhte Ausscheidung von Harnsäure im 24-Stunden-Urin hatte, zeigte sich ein höheres Maximum und ein schnellerer Anstieg der ^{15}N -Konzentration in der Harnsäure als bei dem Gesunden. Gleiche Ergebnisse erhielten MULLER u. Mitarb. (1953), GUTMAN (1958) und SEEGMILLER (1961).

Dieser Befund bildete die Grundlage für die Überproduktionstheorie. Das frühe Auftreten einer maximalen und überdurchschnittlich hohen Markierung der Harnsäure im Urin wurde als Beweis für einen " shunt Pathway " der Harnsäure-Synthese gewertet (BENEDICT (1952), STETTEN (1952)), ein Stoffwechselweg, der größtenteils den Einbau der Purinnucleotide in die Nucleinsäuren umgeht.

Anhand weiterer Untersuchungen stellte sich heraus, daß es auch Gichtkranke gab, die keinen Beweis für eine beschleunigte Harnsäuresynthese boten, und zwar waren das Patienten, die auch nicht vermehrt Harnsäure ausschieden (BENEDICT (1953), MULLER (1953), SEEGMILLER (1961)).

Hieraus ergab sich die Folgerung, daß die metabolischen Defekte bei der Gicht komplexer Natur sein müssen.

Forschungen der letzten Jahre haben zahlreiche verschiedenartige Ergebnisse erbracht.

Davon ausgehend, daß der geschwindigkeitsbestimmende Schritt für die Purinbiosynthese die Bildung von 5-Phosphoribosyl-1-amin ist (BROCKMANN (1965), GOTS (1959)) - es ist die erste Verbindung, die spezifisch der Synthese der Purine dient - gibt es grundsätzlich drei Möglichkeiten weiterer Stoffwechseldefekte innerhalb des Purinmetabolismus (SORENSEN (1975)):

- 1) erhöhte Substratkonzentrationen
 - a PRPP
 - b Glutamin
- 2) erhöhte Aktivität der PRPP-Amidotransferase
- 3) Verminderung der Konzentration der normalen feedback-Inhibitoren

1a) Änderung der PRPP - Konzentration

PRPP nimmt eine Schlüsselstellung im Purinstoffwechsel ein; gleichzeitig mit Glutamin stellt es die Ausgangssubstanz für die Purinbiosynthese dar.

In der Zelle liegt PRPP in einer Konzentration von 10^{-6} bis 10^{-5} M vor (FOX (1971)).

Jede Änderung der Konzentration übt einen unmittelbaren Einfluß auf die Geschwindigkeit der Purinsynthese aus. PRPP wird noch bei einer Reihe anderer Reaktionen als Substrat benötigt (s. Abb.2). Bei der Synthese der Pyrimidinbasen zum Beispiel wird aus Orotsäure und PRPP Orotidin-5-phosphat gebildet. KELLEY u. Mitarb. (1970) konnten in Kulturen von menschlichen Fibroblasten durch Orotsäure eine Senkung der Purinsynthese mit gleichzeitiger Verminderung des PRPP - Gehaltes der Zellen nachweisen. PRPP entsteht unter Mitwirkung des Enzyms PRPP-Synthetase.

BECKER (1973 u. 1974) beobachtete bei zwei Brüdern mit Gicht und Harnsäureüberproduktion sowohl in den Hämolysaten der Erythrozyten als auch in den Fibroblasten bis zu 2-fach höhere Aktivität der PRPP-Synthetase und damit verbunden eine erhöhte Konzentration an PRPP. Mit Hilfe des Einbaus von radioaktiv markiertem Glycin in Harnsäure wurde bei diesen beiden Patienten eine 4- bis 5-fach erhöhte Purinsynthese gemessen. Den gleichen Befund erhob er bei der Tochter eines der beiden Patienten. Ähnliche Ergebnisse erhielten SPERLING (1973) und ZOREF (1975). Endprodukte der PRPP-verbrauchenden Biosynthese im menschlichen Erythrozyten, besonders das ADP und GDP hemmen die Aktivität der PRPP-Synthetase (HERSHKO (1969)).

1b) Änderung der Glutamin - Konzentration

GUTMAN u. YÜ (1963) glaubten, daß der Gichtiker einen übermäßig hohen Gehalt an intrazellulärem Glutamin aufweist, der durch einen Defekt der Glutaminase in der Niere zustande kommen soll.

Gegen diese Theorie spricht der bioptisch geführte Nachweis von normalen Glutaminaseaktivitäten im Nierengewebe von Gichtpatienten (POLLACK (1965)).

Auch KELLEY (1974) hält eine solche Theorie für spekulativ, solange die exakte Rolle des Glutamins in der Regulation der Purinbiosynthese noch nicht feststehe.

2) erhöhte Aktivität der PRPP-Amidotransferase

HENDERSON (1968) berichtete über zwei Patienten mit Harnsäureüberproduktion, deren Fibroblasten abnorm resistent waren gegen den feedback - Mechanismus von Adenyl- und Guanylsäure. Es wurde eine Mutante des Enzyms vermutet, jedoch stellte sich später heraus (BECKER (1973)), daß einer der oben genannten Patienten eine erhöhte PRPP-Syn-

thetaseaktivität aufwies, sodaß der Defekt wohl eher in der Struktur dieses Enzyms zu suchen war.

3) Änderung der Konzentration der feedback-Ribonucleotide

in neuerer Zeit sind weitere Enzyme bekannt geworden, die für die biochemische Pathogenese der Gicht von Bedeutung sind:

a Hypoxanthin-Guanin-Phosphoribosyltransferase (HGPRT)
katalysiert im sog. "salvage pathway" die Umwandlung von Hypoxanthin, Guanin und Xanthin zu IMP, GMP und XMP, die den ersten Schritt der Purinsynthese hemmen.

b Adenin-Phosphoribosyltransferase (APRT)
wandelt Adenin zu AMP um

beide Reaktionen verbrauchen PRPP. Die Bestimmung der Enzyme erfolgte radiochemisch in den menschlichen Leukozyten und Erythrozyten.

zu a Ein vollständiges Fehlen der HGPRT konnten SEEG-MILLER, ROSENBLOOM u. KFLIEY (1967) als erste bei einem Patienten mit Lesch-Nyhan Syndrom nachweisen. Diese Erkrankung, die auch als jugendliche Form der Gicht bezeichnet wird, ist gekennzeichnet durch Hyperurikämie, Intelligenzdefekte, Selbstverstümmelung und Choreoathetose (LESCH u. NYHAN (1964)).

Durch den Mangel an diesem Enzym und die somit fehlende Rückkopplungshemmung der PRPP-Amidotransferase kann es zur ungehemmten de-novo-Synthese von Urat kommen.

Diese Erkrankung ist ein geschlechtsgebundenes, rezessiv vererbtes Leiden, das nur Knaben befällt.

Diese Befunde führten zur Suche nach einem ähnlichen Defekt bei der Erwachsenenengicht.

KELLEY (1968) konnte zeigen, daß bei Gichtkranken mit Harnsäureüberproduktion die Aktivität der HGPRT auf 1-10%

der Norm vermindert war. Ähnliche Befunde erhielt KOGUT (1970). Außerdem wurde beobachtet, daß die Harnsäuresynthese durch Allopurinol in kleinen Dosen nur dann wirksam gehemmt werden kann, wenn die Aktivität der HGPRT normal ist (KELLEY (1970)).

Allopurinol wirkt einmal über die kompetitive Hemmung der Xanthinoxidase und zum anderen über die Bildung seines Ribonucleotids - unter Mitwirkung von HGPRT - im Sinne der Rückkopplungshemmung.

Andere Autoren konnten unter ihren Gichtpatienten entweder nur wenige oder gar keine finden, die einen Mangel an HGPRT aufwiesen (GREILING (1972), YÜ (1972), ROPERS (1973) und MARCOLONGO (1974)).

Untersuchungen von KELLEY (1969) sprechen dafür, daß dieses Enzym Mutationen durchmacht und daß der Enzymdefekt innerhalb einer Familie gleich, jedoch bei nicht miteinander Verwandten unterschiedlich ist.

MÜLLER (1974) kam ebenfalls anhand von Enzymmuster-Bestimmungen bei Patienten mit Lesch-Nyhan Syndrom zu dem Schluß, daß es sich um eine Heterogenität der Mutation handeln müsse.

zu b DELBARRE (1974) fand bei systematischen Studien an Gichtpatienten einmal einen Mangel an APRT. Einige Familienmitglieder zeigten den gleichen Defekt, jedoch ohne Gichtmanifestation.

Abschließend läßt sich feststellen, daß der Stoffwechseldefekt bei der Gicht durchaus nicht einheitlicher Natur ist.

Es läßt sich aufgrund der obengenannten Untersuchungen annehmen, daß der Defekt vermutlich genetisch determiniert ist. Ebenso wahrscheinlich ist es, daß zum Teil eine renale Komponente bei der Pathogenese, zumindest bei den Normoproduzenten mit entscheidend ist.

Vererbung, Geschlechtsspezifität und Altersverteilung

Wie aus den vorangegangenen Ausführungen zu ersehen ist, konnte ein einheitlicher Erbgang für die Gicht bisher nicht nachgewiesen werden.

Auch die Ergebnisse von HAUGE u. HARVALD (1950) sowie MIKKELSEN (1965) sprechen für eine kumulierende Gentätigkeit.

Die Vielfalt der bisher im Rahmen der Untersuchungen zur Pathogenese beobachteten Stoffwechselstörungen läßt auf eine ebenso große Vielfalt in Bezug auf die Abnormität des entsprechenden Gens schließen.

Die Bedeutung von geschlechtlichen Faktoren bei der Gichterkrankung erkannte schon HIPPOKRATES. In Anlehnung an ihn gilt auch heute noch, daß sich die Gicht in der Regel beim Mann erst nach der Pubertät und bei der Frau erst nach der Menopause manifestiert, wobei Ausnahmen durchaus zu beobachten sind. STECHER (1949) fand unter 201 Mitgliedern von 44 Gichtfamilien keine weibliche Person unter 50 Jahren. Das Leiden tritt bei Frauen im Vergleich zu gleichaltrigen Männern sehr viel seltener auf und nimmt im allgemeinen auch einen mildereren Verlauf. MERTZ (1973) sieht den Grund dafür in dem niedrigeren Serumharnsäurespiegel der Frau und nicht in einer abgeschwächten Penetranz und verminderten Expressivität des Erbschadens (SMYTH (1948)).

Für den bei menstruierenden Frauen niedrigeren Harnsäurespiegel werden Östrogene verantwortlich gemacht, die eine verstärkte renale Harnsäureeliminierung bewirken sollen. ZÖLLNER (1963) fand dagegen in einer Untersuchungsreihe bei 25 Frauen nach der Menopause - ihr Alter lag zwischen 45 und 59 Jahren - einen mittleren Harnsäurewert von 3,58 mg%, der sogar um 0,53 mg% niedriger lag als bei 79 Frauen vor der Menopause. Auch BENGTSSON (1974) stell-

te bei 1462 Frauen gleichen Alters vor und nach der Menopause keine Unterschiede in den Serumharnsäurespiegeln fest.

Über die Häufigkeit der Gichtmanifestation bei Frauen gibt es sehr unterschiedliche Angaben. TALBOTT (1967) gibt sie mit 4% an, GRAFE (1953) sogar nur mit 1 - 3%. BABUCKE u. MERTZ (1973) berichten über 10% Frauen in ihrem Krankengut, KUZELL u. GAUDIN (1956) dagegen über 26%. Nach ihren Erfahrungen kam die klassische Form der Gicht mit Beteiligung der Großzehe viel häufiger bei Männern vor, während bei den Frauen oftmals akute schmerzhaftes Erscheinungen in den Schultern im Vordergrund standen. BANSI u. SCHWARTING (1958) haben eine tophische Gicht bei Frauen nie gesehen.

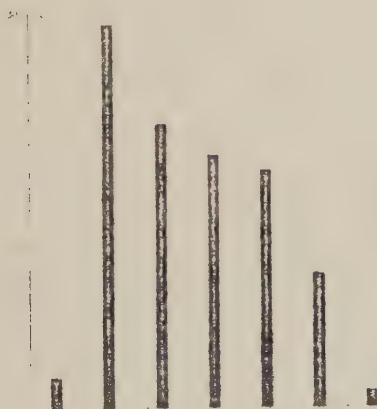


Abb.3 Altersverteilung bei Manifestation der Gicht als Gelenkerkrankung (n=90). (Aus G. BABUCKE, D.P.MERTZ: Dtsch. med. Wschr.98 (1973), 183)

Die Zeit der Erstmanifestation der Gicht liegt nach der Literatur zwischen dem 40. und 60. Lebensjahr.

DRUBE u. REINWEIN (1959) geben ein durchschnittliches Erkrankungsalter von 44,4 Jahren an. SCHILLING (1972) fand unter seinen 845 Gichtpatienten 1%, die ihren ersten Anfall zwischen dem 17. und 20. Lebensjahr hatten, 13% hatten ihn im 3. Lebensjahrzehnt bekommen, 30% im vierten Lebensjahrzehnt, weitere 30% im 5. Lebensjahrzehnt und 3% erst nach dem 60. Lebensjahr. Unter ihnen fanden sich nur acht Frauen.

BABUCKE u. MERTZ (1973) hingegen fanden bei ihren Untersuchungen eine Vorverlagerung des Erkrankungsalters um fast zwei Jahrzehnte. Ein Drittel der gichtkranken Männer hatte vor dem 31. Lebensjahr den ersten Gichtanfall (Abb.3).

Pathologisch - anatomische Grundlagen

1) Pathogenese des Gichtanfalls

a Mechanismus der Harnsäureablagerung:

Voraussetzung für Harnsäureablagerungen in den Geweben ist ein über lange Zeit erhöhter Serumharnsäurespiegel, bzw. eine Übersättigung der Körperflüssigkeiten.

Die Löslichkeit von Harnsäure beträgt nach PETERS und VAN SLYKE (1946) in einer dem Plasma entsprechenden Salzlösung 6,4 mg%; bei Überschreiten dieser Löslichkeitsgrenze kommt es zur Ausfällung von Harnsäure.

Hinzu kommt jedoch ein lokalisierender Faktor bei der Gichtentstehung, der in speziellen Eigenschaften bestimmter Gewebe begründet sein muß (ZÖLLNER (1960)), denn man findet Harnsäureablagerungen bevorzugt in Knorpeln, Knochen, Synovia, Sehnenscheiden, subcutanem Bindegewebe, Schleimbeuteln, sowie interstitiellen Gewebsanteilen der

Niere. Weniger häufige Ablagerungsorte sind: Skelett- und Herzmuskelfasern (FASSBENDER (1972), HENCH (1933)), Ablagerungen in den Augen (HEINZ (1971)), in der Aorta und in den Aortenklappen.

Die Frage nach den spezifischen biochemischen Eigenschaften dieser bevorzugten Gewebe, die für die Ausfällung von Harnsäurekristallen verantwortlich zu machen sind, führte zu unterschiedlichen Theorien:

GREILING (1972) sieht im Chondroitinsulfat, das 40% der Knorpeltrockensubstanz ausmacht, eine mögliche Ursache. Er konnte experimentell zeigen, daß Chondroitinsulfat als Kationenaustauscher in der Lage ist, bei erhöhten Mononatriumurat-Konzentrationen nach der Reaktion

Chondroitinsulfat (II-Form) + Mononatriumurat

Na-Chondroitinsulfat + Harnsäure

Harnsäure freizusetzen. Freie Harnsäure ist wesentlich schlechter löslich (2,53 mg% bei 18 C; Mononatriumurat: 33 mg% bei 20 C) und kommt so zur Ablagerung im Gewebe. Gegner dieser Theorie führen an, daß die Harnsäure im To-phusmaterial als Mononatriumurat und nicht als freie Harnsäure vorliegt, wofür auch der pH von 7,2 bis 7,3 spricht. Andererseits könnte die Harnsäure primär als freie Harnsäure ausfallen und dann durch das Serum zum Natriumsalz neutralisiert werden.

Auch wird durch die lokalen Entzündungsvorgänge und die damit verbundene pH- Erniedrigung die Kationenaustauscherkapazität des Proteochondroitinsulfats erhöht.

KATZ u. SCHUBERT (1970) fanden eine erhöhte Löslichkeit von Mononatriumurat in Gegenwart von makromolekularen Proteinpolysacchariden (PPL), die aus Rindernasalsepten isoliert wurden. Enzymatischer Abbau dieser Substanzen durch Trypsin oder Hyaluronidase führte zu einem Absin-

ken der Löslichkeit des Mononatriumurats. So könnten im Rahmen einer Entzündung lysosomale Enzyme diesen Abbau bewirken und somit zur Ausfällung von Harnsäure führen. Die Frage hierbei ist, ob es zu Protein - Urat - Verbindungen kommt. Neuere Untersuchungen sprechen für eine Eiweißbindung der Harnsäure (HOLLANDER (1973), CAMPION (1973)).

Somit gewinnt die Bindung des Urats an Plasmaproteine besondere Bedeutung im Hinblick auf die Löslichkeitseigenschaften und die Bedeutung von Konzentrationsveränderungen der Plasmaproteine für die Ausfällung freier Harnsäure in den Geweben.

Wie der Vorgang des Harnsäureaustritts aus der Blutbahn in das Gewebe im einzelnen abläuft ist noch nicht geklärt. GIESEKING (1969) konnte bei elektronenoptischen Untersuchungen am Rande von Tophi Pinozytosevorgänge in den Lich-tungen und in der Umgebung von Kapillaren beobachten, die als Transportmechanismen für harnsaure Salze aus dem Blut ins Gewebe gedeutet wurden.

b Mechanismus der Entzündung:

MC CARTY (1966) führte den Nachweis einer kristallinduzierten akuten intraartikulären Entzündung. Zu der Entstehung dieser Entzündung gibt es unterschiedliche Theorien.

GÜNTHER (1970) nahm an, daß die elektronegative Oberfläche der Kristalle den Hageman - Faktor aktiviere, der im Plasma und auch in der Synovia vorhanden ist. Dieser wiederum würde dann nicht nur das fibrinolytische, sondern auch das Kinin - System aktivieren.

Andererseits konnte SPILBERG (1974) bei Hühnern, die keinen Hageman - Faktor besitzen, genauso durch intraartikuläre Injektion von Uratkristallen eine akute Synovitis hervorrufen, was er als Beweis für die geringe Rolle des Kininsystems im Rahmen der Entstehung der Entzündung an-

sah. Der Anfall selbst wird vermutlich durch die momentane Uratpräzipitation ausgelöst. Mit verantwortlich sind zum Teil Bewegungen der Harnsäurekonzentration im Gewebe wie im Blut. SCHILLING (1972) vergleicht diese Bewegungen mit der Gerölldynamik in einem Steinbruch. Dabei kann zum Beispiel die Therapie die Rolle eines "wegschaufelnden Arbeiters" übernehmen, der gleichsam einen Sog von unten ausübt. Auf diesem Wege könnte es auch zu den häufig beschriebenen erniedrigten Serumharnsäurewerten vor und nach einem Anfall kommen (DOERR (1970), ZÖLLNER (1957)).

Elektronenoptische Untersuchungen (GIESEKING (1969), TSE (1970), SPILBERG (1975)) zeigten ausgeprägte Phagozytosevorgänge bei den Uratablagerungen im Gewebe mit nachfolgender Degeneration und Tod der phagozytierenden Zellen durch die cytotoxische Wirkung der Urate. Diese zerstören die Phagolysosomenmembran der Leukozyten und führen so den Zelltod herbei. (SHIRAHAMA (1974)). WEISSMANN (1974) hält es für möglich, daß die Entzündung bei der akuten Gichtarthritis durch die Reaktion der Urate mit den Lysosomenmembranen hervorgerufen wird.

Weiterhin wurde die Bildung einer kristallinduzierten chemotaktischen Aktivität durch die polymorphkernigen Leukozyten nach dem Phagozytosevorgang beobachtet (TSE (1970), SPILBERG (1975)).

Die Bildung dieser Aktivität konnte durch Colchizin gehemmt werden.

2) pathologisch - morphologische Veränderungen

Die Arthritis urica ist eine chronisch granulierende ver-narbende Entzündung (DOERR (1970)).

Das spezifische patho -anatomische Substrat der Gicht ist der Tophus. Aus seiner Lokalisation ergibt sich die Einteil-

lung in Weichteil- und Knochentophus. Weichteiltophi sind knötchenförmige Fremdkörpergranulome, die durch Ablagerung von Natriumuratkristallen entstehen und bis zu hühnereigroß werden können. Unter Knochentophi versteht man sämtliche am Knochen nachweisbaren Strukturveränderungen durch Harnsäureablagerungen.

Die Ablagerung erfolgt in der Regel schubweise. Um die in Büschelform angeordneten Kristalle entwickelt sich ein Granulationsgewebe mit Fremdkörperriesenzellen (SOKOLOFF (1957), HAMPERL (1968)).

Häufig kommt es im Bereich der Ablagerungen zu Nekrosen (TALBOTT (1967), HAMPERL (1968)), wobei die Harnsäure die osteoblastische Tätigkeit hemmt.

Der Tophus erscheint makroskopisch infolge sekundären Flüssigkeitsverlustes als ein kreidig weißer, mäßig derber Knoten. Histologisch findet man in amorphe Trägersubstanz eingelagert die typischen, meist büschelförmigen Uratkristalle, um sie herum zell- und kapillarreiches Gewebe aus Bindegewebszellen, Lymphozyten, Plasmazellen, Leukozyten und mehrkernigen Riesenzellen. Ebenso finden sich reichlich Gitterfasern (ZEITLHOFFER (1972)).

Tophi können sekundären Veränderungen unterworfen werden und exulzerieren, verkalken oder sogar verknöchern.

Im Gelenkknorpel, sowie im Knochen induzieren diese Ablagerungen reaktive entzündliche Veränderungen, die zu erosiven und destruierenden Prozessen führen (BENNETT (1971)).

Die viszeralen Manifestationen der Gicht betreffen insbesondere die Niere. Ausfällung von Natriumuratkristallen in den Markkanälchen führt zu Nekrose des Tubulusepithels und der Basalmembran. Diese wiederum zieht entzündliche Veränderungen im interstitiellen Gewebe nach sich, die zur sekundären Arterio - Arteriolsklerose führen. Das Endstadium bildet die Schrumpfniere.

Zur Klinik der Gicht

Die Unterscheidung der Gicht in primäre und sekundäre Gicht wurde schon vorher besprochen. Im Folgenden sollen einige wesentliche Fakten zu den Erscheinungsformen der primären Gicht aufgeführt werden.

Das Krankheitsbild der Gicht als Gelenkerkrankung kann in seinem typischen Verlauf nach BRUGSCH (1955) in vier Stadien eingeteilt werden:

1. die asymptomatische Gichtanlage, oder auch familiäre Hyperurikämie
2. der akute Gichtanfall
3. das interkritische Stadium
4. das Stadium der chronischen Gicht

Das Stadium der chronischen Gicht kann noch weiter in die sogenannte tophische Gicht und in die chronische Gichtarthritis unterteilt werden (BANSI u. SCHWARTING (1958), KUZELL u. GAUDIN (1956)). Nicht immer jedoch durchläuft ein Patient diese klassischen vier Stadien, sondern die Gicht kann sich durchaus in Abweichung von der Norm manifestieren. So können namentlich in jugendlichem Alter Nierenveränderungen dem Auftreten erster Gelenksymptome um Jahre vorausgehen und einziges Anzeichen einer latent bestehenden Gicht sein (TALBOTT (1967)).

Andererseits scheint sich die Gicht insbesondere in fortgeschrittenem Alter häufig in einer primär chronischen, d.h. das akute Anfallsstadium aussparenden Verlaufsform zu manifestieren.

1) Die asymptomatische Gichtanlage

Dieses Stadium stellt die latente Gichterkrankung dar, die jederzeit, eventuell durch exogene Faktoren manifest werden kann. Nicht selten äußert sie sich beson-

ders bei jungen Patienten in einer Nierenkolik oder rezidivierenden Pyelonephritiden.

2) Der akute Gichtanfall

Auf die Symptomatik des akuten Anfalls, die schon von SYDENHAM (1624-1698) aus eigenem Erleben ausführlich beschrieben wurde, möchten wir hier nicht näher eingehen, da sie hinreichend bekannt ist.

Das durchschnittliche Erkrankungsalter beträgt bei Männern ca. 40 Jahre, bei Frauen beobachtet man den ersten Gichtanfall in der Regel erst nach der Menopause. Nach MERTZ (1972) besteht eine deutliche Relation zwischen dem Lebensalter, in dem der erste Gichtanfall auftritt, und dem Grad der Hyperurikämie, und zwar sei das Erkrankungsalter umso niedriger, je höher die Serumharnsäurekonzentration.

Zu den exogenen Faktoren, die einen akuten Gichtanfall auslösen können, zählen KUZELL u. GAUDIN (1956):

Überreichliches und fetthaltiges Essen, Alkoholexzesse, körperliche Anstrengung, lokales Trauma, Kälteeinwirkung und feuchte Witterung, Operationen, Bettruhe, Applikation bestimmter Medikamente, Blutverluste größeren Ausmaßes, sowie seelische Verstimmungen und allergische Reaktionen.

Besonders interessant für uns ist die Lokalisation des ersten akuten Anfalls. Eine Übersicht hierzu liefert Tabelle 2, die ZÖLLNER (1957) nach Angaben der Literatur zusammenstellte. Wie zu ersehen ist, wird das Großzehengrundgelenk weitaus am häufigsten beim ersten Anfall in Mitleidenschaft gezogen. SCHACHERL (1972) und SCHILLING (1972) fanden eine ähnliche Verteilung innerhalb ihres Krankengutes.

Theoretisch kann jedoch jedes Gelenk bei der Erstmanifestation befallen sein (BANSI u. SCHWARTING (1958)).

GUDZENT (1928), der auch auf diese Tatsache hinwies, konnte selbst einen Anfall in den Gelenken des Kehlkopfes beobachten, der durch Anschwellen der Stimmbänder und des Kehlkopfdeckels zu bedrohlichen Erstickungszuständen führte.

Solche Lokalisationen können erhebliche diagnostische Schwierigkeiten bereiten.

Tabelle 1

Gelenk	Häufigkeit in %
Großzehe, Grundgelenk	49-80
Sprunggelenk und Fußwurzel zusammen	10-30
Knie	sehr selten -10
Fingergelenke	3-7
Handgelenke	4-6
Gelenke der kleinen Zehen	5
Schulter, Hüfte, Ellbogen	je 0-3

Häufigkeit des Befalls verschiedener Gelenke durch den ersten Gichtanfall (Aus: Thannhausers Lehrbuch des Stoffwechsels und der Stoffwechselkrankheiten, Stuttgart 1957)

Einige Autoren stellten bei Frauen eine Abweichung von der oben dargestellten Reihenfolge des ersten Gelenkbefalles fest. Sie beobachteten den ersten Gichtanfall bei Frauen häufiger in Knie-, Schulter- und Fingergelenken.

In der Regel verläuft die erste akute Entzündung monoartikulär, jedoch gibt es auch hier durchaus Abweichungen von der Norm. SCHILLING (1972) fand unter 200 Patienten nur in 62% der Fälle einen monoarthritischen Beginn.

3) Das interkritische Stadium

Als solches bezeichnet man das symptomlose Intervall zwischen zwei Anfällen. Seine Dauer unterliegt großen Schwankungen und wird mit zunehmender Anfallsfrequenz in der Regel immer kürzer, denn unbehandelt besteht in der Mehrzahl der Fälle eine Progredienz des Leidens. So kann die Krankheit oft unbemerkt in das chronische Stadium übergehen. Andererseits ist es aber auch möglich, daß ein Gichtkranker im Laufe seines Lebens nur einen oder zwei Anfälle durchmacht und das chronische Stadium gar nicht oder erst sehr spät erreicht (DRUBE u. REINWEIN (1959)).

4) Die chronische Gicht

Sie entwickelt sich entweder wie schon oben beschrieben im Verlaufe vieler Jahre mit rezidivierenden akuten Anfällen und dazwischenliegenden symptomlosen Intervallen, kann sich aber auch besonders bei sehr jungen Patienten nach dem ersten Anfall unaufhaltsam mit starker Progredienz ausbilden.

Dieses Stadium ist durch polyartikuläre Gelenkdeformationen und Ausbildung von Harnsäureablagerungen in Form der Tophi gekennzeichnet. Gewöhnlich werden die Knoten äußerlich erst nach mindestens zehnjährigem Bestehen der Gicht sichtbar (KUZELL u. GAUDIN (1956)). Fehlen sichtbare Tophi, so kann die Abgrenzung gegenüber der rheumatischen Arthritis außerordentlich erschwert sein. Die Ausbildung der Tophi erfolgt in ca. 50% der Gichtfälle. Die Haut über den Tophi kann auf-

brechen, und es kommt zu Fistelbildungen, aus denen sich weiß-kalkiges Material entleert. Durch konsequente Langzeittherapie mit hypourikämisierenden Substanzen kann eine Rückbildung sowohl der Weichteil-, als auch der Knöchentophi erreicht werden.

Zur Diagnose der Gicht

Auch heute noch ist nur bei einem Teil der klinisch behandelten Gichtpatienten die Diagnose vorher bekannt. Häufig kommt es zu Verwechslungen mit Erkrankungen des rheumatischen Formenkreises und somit zu jahrzehntelanger Verschleppung der Diagnose.

Zu den häufigsten Fehldiagnosen gehören nach MIEHLKE (1967) die primär chronische Polyarthrit, die Arthrosis deformans und die rheumatische Arthritis, gefolgt von Phlegmone, Bursitis, Infektarthrit, Durchblutungsstörung und Thrombophlebitis.

BANSI u. SCHWARTING (1958) geben folgende objektive Kriterien für die Diagnose der Gicht in der Reihenfolge ihres diagnostischen Wertes an:

- 1) der Nachweis von harnsauren Salzen mittels mikroskopischer Untersuchung oder der Murexidprobe
- 2) die Bestimmung des Serumharnsäurespiegels
- 3) der röntgenologische Tophusnachweis
- 4) die Diagnose ex juvantibus durch das prompte Ansprechen auf Colchizin

Hinzu kommen natürlich noch eine Reihe subjektiver Kriterien, wie die Schilderung eines Anfalls, die eigene Anamnese, sowie die Familienanamnese.

zu 1) Der Nachweis von harnsauren Salzen kann aus einem Tophus oder aus einem Gelenkpunktat erfolgen.

Bei der mikroskopischen Untersuchung soll der Nachweis von Kristallphagozytosen geführt werden. Es kann dabei zu differentialdiagnostischen Schwierigkeiten gegenüber den Kalzium - Pyrophosphatkristallen der Pseudogicht kommen. Der Begriff der Pseudogicht wurde von MC CARTY u. Mitarb. (1962) für die Chondrokalzinose geprägt, die klinisch durch gichtähnliche Anfälle von Gelenkentzündungen charakterisiert ist, Diese werden als eine Reaktion auf die Ausfällung von Pyrophosphatkristallen im Gelenkknorpel und in der Gelenkkapsel aufgefaßt. Diese Kristalle können eine akute exsudative Arthritis auslösen, werden wie Uratkristalle phagozytiert und sind von diesen morphologisch nur schwer zu unterscheiden. Eine Differenzierung gelingt mit Hilfe des Polarisationsmikroskopes:

Die Mononatriumkristalle der echten Gicht sind negativ doppelbrechend und erscheinen parallel zur Kompensatorachse gelb. Die Kalzium - Pyrophosphatkristalle sind positiv doppelbrechend und erscheinen parallel zur Kompensatorachse des Mikroskops blau. Senkrecht zur Achse verhalten sich die Farbqualitäten der beiden Mikrokristalle entsprechend umgekehrt.

Der quantitativ - chemische Nachweis der Uratkristalle erfolgt mit der klassischen Murexid-Probe:

das gewonnene Material wird zusammen mit konzentrierter Salpetersäure erhitzt, bis diese verdunstet ist. Nach Zusatz von Ammoniak bildet sich die purpurrote Farbe des Ammoniumpurpurats (= Murexid), wenn Urate vorhanden sind.

zu 2) Zu den Normalwerten der Serumharnsäure gibt es in der Literatur in Abhängigkeit von der Meßmethode leicht differierende Angaben. ZÖLLNER (1963) legte der Bestim-

mung der Normalwerte für Harnsäure in der deutschen Bevölkerung die mit Hilfe der enzymatischen Methode gewonnenen Untersuchungsergebnisse bei einem Kollektiv von 384 Blutspendern in Bayern zugrunde.

Bei 265 Männern und 119 Frauen fand er einen Mittelwert von 4,05 mg% für die Frauen und von 4,86 mg% für die Männer. Der für klinische Belange zweckmäßige Normalbereich wird von ihm mit 2,65 mg% bis 6,80 mg% für Männer und mit 2,0 mg% bis 6,35 mg% für Frauen angegeben. Vergleichbare Normalwerte erhielten HAUGE u. HARVALD (1955), GUTMAN (1957), MIKKELSEN (1965).

ZÖLLNER ist der Ansicht, daß bei zuverlässiger Bestimmung eine Gicht nur bei Harnsäurewerten oberhalb von 6,5 mg% auftritt. TALBOTT (1967) führt als Beweis für den niedrigeren Grenzwert bei der Frau die Befunde einer 34-jährigen Patientin an, die unter klassischen Gichtanfällen gelitten hatte, und deren Harnsäurewerte nur zwischen 4,5 mg% und 6,2 mg% lagen.

GRIEBSCH u. ZÖLLNER (1973) stellten fest, daß bei vergleichbaren Kollektiven, mit der gleichen Methode und im gleichen Labor gemessen, die Mittelwerte der Serumharnsäure gegenüber 1963 angestiegen waren, und zwar bei den Männern um 24% und bei den Frauen um 7,4%. Die Ursache hierfür sieht GRIEBSCH in der Ernährung, speziell im Fleischkonsum der Bevölkerung.

Abhängigkeiten zwischen Harnsäurespiegel und Alter, wie sie von TALBOTT (1967) berichtet wurden, konnten in diesem Kollektiv nur für Frauen aufgezeigt werden, und zwar stieg die Serumharnsäure mit zunehmendem Alter.

Beziehungen zum Körpergewicht waren nicht signifikant, im Gegensatz zu den Ergebnissen von BRØCHNER MORTENSEN (1958), und in Übereinstimmung mit ACHESON (1970).

zu 3) Aus dem Röntgenbild allein ist die Diagnose einer Arthritis urica sicherlich nie zu stellen.

Besonders im Anfangsstadium der Erkrankung ist eine Diagnosestellung besonders schwierig, da die Frühzeichen nicht pathognomisch sind. Um die ossären Veränderungen in ihrer Frühphase zu erfassen, entwickelte man Vergrößerungsaufnahmen mittels Feinstfokusröhren.

Eine leichte Arthrosis urica mit ausschließlichem Knorpelbefall in Form von Tophi ist nur dann sichtbar, wenn die Tophi verkalken. (HERLBAUER (1969)). Als weiteres Problem kommt hinzu, daß häufig Jahre vergehen, ehe erste Veränderungen im Röntgenbild sichtbar werden. SCHACHERL (1972) fand unter seinen Gichtpatienten noch nach 5 Jahren der Erkrankung 44,2% ohne pathologische Veränderungen im Röntgenbild.

Röntgenologisch läßt sich die Gichterkrankung in vier Stadien einteilen:

Stadium 1 : isolierte Zystenbildungen und Gelenkbeteiligung

Stadium 2 : hinzu kommt Gelenkspaltverschmälerung

Stadium 3 : kleine Knochendefekte und Einkerbungen

Stadium 4 : größere Lakunäre Knochendefekte

Eine Vorschädigung der Gelenke spielt für die Lokalisation der Arthritis urica offenbar eine größere Rolle (SCHACHERL (1972)).

Der im Röntgenbild sichtbare Marktophus bildet zentrale, rundliche Defekt, anfänglich ohne Begleitreaktion. Die Veränderungen sind meist nur an Fingern und Zehen sichtbar. Marktophi führen zu Zusammenbruch und Subluxation der Gelenke mit osteolytischen Prozessen.

Bildet sich um die konfluierenden Tophi eine Periostschale, so erscheint der Knochen aufgetrieben; grobfleckige

Verdichtungen entsprechen harnsaurem Kalk. (SIMON (1962)). Röntgenologische Begleitsymptome sind Weichteilschwellung, Osteoporose, marginale Knochendefekte, Gelenkspaltniedrigung, periostale Auflagerungen, evtl. paraossäre Verkalkungen.

Ankylosierungen durch totalen Knorpelschwund sind beschrieben worden (LUDWIG (1938)).

Ein Kriterium von besonderer diagnostischer Bedeutung ist die intraossale Tophusbildung unterhalb des Scheitelpunktes des Köpfchens von Metatarsale 1. An der Kontur des Köpfchens kann es zu einer leichten Einsenkung kommen, ebenfalls am Scheitelpunkt. Differentialdiagnostisch muß an eine Osteochondrosis dissecans gedacht werden.

Neben der intraossalen Tophusbildung tritt die Arthritis urica als banale Arthrose auf.

Auch röntgenologisch ist die Differentialdiagnose gegenüber den rheumatischen Arthritiden besonders schwierig (KLEINFELDER (1972)).

zu 4) Die Diagnose ex juvantibus wird heute von vielen Autoren für nicht mehr genügend spezifisch gehalten und hat weitgehend an Bedeutung verloren.

Begleiterkrankungen

Da die primäre Gicht nicht nur eine isolierte Gelenk -, sondern eine schwere Allgemeinerkrankung darstellt, stehen ihre Komplikationen, sowie häufig im Zusammenhang mit ihr auftretende Erkrankungen, insbesondere im Hinblick auf die Frage nach genetischen Zusammenhängen, im Mittelpunkt zahlreicher Untersuchungen.

Als einzige bisher bekannte direkte Folgekrankheit der Gicht ist die Beeinträchtigung der Nierenfunktion anzusehen. GUDZENT u. HOLZMANN (1927) fanden in ihrem Sek-

tionsmaterial unter 77 Gichtikern nur 4, die keine pathologischen Veränderungen an den Nieren aufwiesen.

Eine weitere Komplikation stellt die Entstehung von Nierensteinen dar. TALBOTT (1967) gibt eine Häufigkeit von 16% in seinen Untersuchungsreihen an.

Hypertonie und Arteriosklerose sind häufig gleichzeitig mit einer Gicht anzutreffen. ZÖLLNER (1957) ist der Ansicht, daß der Gichtkranke zu einer frühzeitigen Degeneration des Gefäßsystems neigt. SUSIC (1969) stellte Untersuchungen an 113 Patienten nach Herzinfarkt an, 48,8% hatten eine Hyperurikämie. SEITANIDIS (1973) diskutiert den Zusammenhang zwischen arteriellen Verschußkrankheiten und Gicht.

Hyperlipidämien und Hepatopathien werden besonders häufig bei Gichtkranken festgestellt (FELDMAN (1964), BARLOW (1968)). HENNECKE (1970) fand bei seinen 100 Patienten in 2/3 der Fälle eine Hepatopathie; von 79 Biopsien entsprachen 13 einer Steatosis hepatis, diese 13 Patienten wiesen gleichzeitig eine Hyperlipidämie auf. Zu vergleichbaren Ergebnissen kam KLLIN (1971).

Inwieweit es zwischen diesen Stoffwechselstörungen und der Gicht direkte pathogenetische Zusammenhänge gibt, ist bis heute nicht geklärt.

Wie wir schon eingangs erwähnten, häufen sich in den letzten Jahren die Berichte über das Zusammentreffen von Gicht, Hyperurikämie und aseptischer Hüftkopfnekrose. De SEZE, WELFLING u. LEQUESNE (1960) fanden in über 50% ihrer Patienten mit Hüftkopfnekrosen einen erhöhten Serumharnsäurespiegel. GANZ (1971) beobachtete eine avaskuläre Nekrose des proximalen Tibiaendes bei Gicht, wobei er histologisch stenosierende Gefäßveränderungen und Einengungen der Gefäßlumina durch Gichttophi nachwies. KAPPERT (1972) zählt neben Hyperlipidämie und Diabetes mellitus auch die

Gicht zu den Erkrankungen, die Gefäßveränderungen im Sinne einer Arteriosklerose hervorrufen können. SEEWALD (1971) berichtete über einen Patienten, bei dem es im Verlaufe einer Gicht zu einer Dissektion des oberen Patellapoles gekommen war. Sowohl an den lokalen Arterien als auch an den Venen zeigten sich Quellungen der Intima bis zu Verschlüssen, aber auch Thrombosen im periostären Bereich. Alle diese Befunde weisen mehr oder weniger ausschließlich auf die zentrale Bedeutung des Blutgefäßsystems für die Entstehung der Hüftkopfnekrose hin, was in Übereinstimmung mit den Befunden von HIPPEL (1966 u. 1967) zu sehen ist. Ob diese beschriebenen Gefäßveränderungen tatsächlich auf die Gichterkrankung zurückzuführen sind, konnte bislang nicht geklärt werden.

Darstellung und Auswertung des eigenen Krankengutes

Unser Interesse galt nun hauptsächlich der Frage der Manifestation der Gicht im Hüftgelenk, wobei sich unsere Untersuchung primär auf pathologisch - morphologische Veränderungen stützt.

Entsprechend dieser Thematik erfolgte die Auswahl unseres Krankengutes.

In dem Zeitraum von Mitte 1968 bis Anfang 1974 wurden in der Orthopädischen Abteilung des Rudolf Virchow-Krankenhauses in Berlin insgesamt 496 Patienten mit einer Hüftgelenksendoprothese (teilweise auch beidseitig) versorgt. Unter diesen Patienten suchten wir diejenigen Fälle heraus, bei denen entweder die histologische Untersuchung den Nachweis einer Arthritis urica, bzw. den Verdacht, erbracht hatte oder schon in der Vorgeschichte eine Gichterkrankung bekannt war. Wir fanden unter den 496

Fällen, die wir auf diese Fragestellung hin untersuchten, 43 Patienten, auf die diese Bedingungen zutrafen.

Von diesen 43 Patienten litten 6 an einer schon vorher diagnostizierten Gicht. Das Verhältnis von Männern : Frauen betrug entsprechend der Literatur 5 : 1.

In Tabelle 2 geben wir einen Überblick über die Symptomatik der Gichtmanifestation, die nachfolgende Therapie, sowie das histologische Untersuchungsergebnis des intraoperativ entnommenen Kapsel- und Knochengewebes bei diesen sechs Patienten. Die drei Patienten, bei denen im histologischen Präparat keine Uratkristalle gefunden wurden und kein Anhalt für eine Arthritis urica bestand, werden in die weitere Wertung nicht mit aufgenommen und deshalb auch nicht nummeriert, wohingegen wir die beiden Patienten, die erst bei der 2. Operation ein positives Ergebnis zeigten, mit einbezogen haben.

Tabelle 2

all Name Nr.	Syptomatik der Gichtmanifest.	familiäre Belastung	Therapie nach Di- agnose	H.S. im Serum (mg %)	Histol. Unters. Kapselgewebe Hüftgelenk
1 H-M., O. ♂	Anfall Großze- hengrundgelenk	-	-	11,1	+
2 Kr., W. ♂	Anfall Großze- hengrundgelenk	-	Zyloric -	7,6 5,5	1.Op. negativ 2.Op. +
3 Schm. E. ♂	Uratnephroli- thiasis	-	Foligan Foligan	5,8 6,2	1.Op. negativ 2.Op. +
Ca., H. ♀	Anfall Großze- hengrundgelenk	-	Zyloric	6,1	negativ
Mü., J. ♂	Anfall Großze- hengrundgelenk	-	Uricovac	10,0	negativ
Pr., F. ♂	Anfall Großze- hengrundgelenk	-	Uricovac	7,3	negativ

Es fanden sich also unter 496 operativ versorgten Fällen 40 Patienten, bei denen im Hüftgelenk Anhalt für eine Arthritis urica bestand.

Wie aus der Aufstellung zu ersehen ist, war es bei 5 von 6 Gichtpatienten zu einem klassischen Verlauf mit typischem ersten Anfall in einem Großzehengrundgelenk gekommen. Eine familiäre Belastung konnten wir nur in einem Fall feststellen. Sichtbare Gichtmanifestationen im Sinne von Tophi fanden wir bei keinem Patienten.

Interessant war für uns weiterhin, in welchem Alter sich die Gicht bei unseren Patienten manifestierte, wieviel Zeit bis zur Diagnosestellung verging und wann die Beschwerden im Hüftgelenk auftraten. Eine Wertung in Beziehung zu Angaben in der Literatur läßt sich aufgrund der geringen Zahl der Patienten nicht durchführen.

Tabelle 3

Fall Nr.	Name	Alter bei erster Gicht-symptomatik	Alter bei Diagnosestellung der Gicht	Beschwerdebeginn im Hüftgelenk
1	H-M., O.	46	61	61
2	Kr., W.	37	37	43
3	Schm., E.	35	35	57

Ein klassisches Beispiel für eine atypische Gichtmanifestation sehen wir im Fall Nr.3:

Fall 3 : Schm., E.

Bei Herrn Schm. war es im Verlauf von nahezu 30 Jahren dreimal zu einem Spontanabgang von Uratsteinen gekommen. Die erste Nierenkolik hatte der Patient mit 35 Jahren.

Er stand seitdem unter hypourikämisierender Therapie. Ein akutes artikuläres Schmerzereignis im Sinne eines Gichtanfalles war in der Zwischenzeit nicht aufgetreten. Im Alter von 57 Jahren kam es dann zu Beschwerden in beiden Hüftgelenken, rechts stärker ausgeprägt als links, die nicht nur bei Belastung, sondern besonders auch in Ruhe beobachtet wurden. Ein anfallsartiger Charakter der Schmerzen wurde jedoch auch jetzt nicht beschrieben. Mit 63 Jahren kam es zum dritten Mal zum Spontanabgang von Uratsteinen. Vier Jahre später wurde bei dem Patienten eine arterielle Hypertonie, ein Diabetes mellitus sowie eine Hepatopathie festgestellt. Im EKG bestanden Zeichen der Koronarinsuffizienz. 69-jährig kam Herr Schm. zur rechtsseitigen Hüftgelenksoperation zur stationären Aufnahme.

Im Röntgenbild zeigte sich eine hochgradige Coxarthrose beidseits, mit Deformierung der Hüftköpfe, Geröllzysten, arthrotischen Randappositionen und einer hochgradigen Verschmälerung des Gelenkspaltes.

Es erfolgte der Einsatz einer Totalendoprothese nach BRUNSWICK-THOMPSON in das rechte Hüftgelenk. Die histologische Untersuchung des Kapsel- und Knochengewebes ergab zahlreiche Nekrosen im Hüftkopf mit zystisch-fibrösem Umbau der Knochensubstanz, jedoch keinen Anhalt für eine Gicht.

Ein Jahr darauf erfolgte wegen starker und insbesondere nächtlicher Schmerzen auch der Ersatz des linken Hüftgelenkes durch eine Totalendoprothese. Die histologische Untersuchung ergab diesmal eine Arthritis urica mit Hüftkopfnekrosen und zahlreichen Uratablagerungen im Hüftkopf. Die Murexid-Probe war positiv.

In diesem Fall war die Nierensymptomatik in relativ jungem Alter das einzige Anzeichen für eine latent bestehende Gicht.

Eine auffallende Verschleppung der Diagnose fanden wir in einem Fall, wobei der Patient eine durchaus klassische Symptomatik in der Anamnese aufwies. Den Krankheitsverlauf dieses Patienten möchten wir hier als Beispiel kurz darstellen.

Fall 1 : H.-M., O.

Herr H. kam im Alter von 61 Jahren wegen starker Beschwerden im linken Hüftgelenk zur stationären Aufnahme.

Anamnestisch bestanden seit 15 Jahren rezidivierende, akute Schmerzzustände in der rechten Großzehe. Ähnliche Beschwerden waren mehrmals im rechten Schultergelenk sowie in beiden Kniegelenken aufgetreten. Mehrfach war es auch zu Kniegelenksergüssen gekommen. Vom Hausarzt erfolgt eine medikamentöse Behandlung mit Indometacin, die Ergüsse wurden mehrfach punktiert, eine gezielte Diagnostik wurde jedoch nicht betrieben.

Seit 10 Jahren litt der Patient zudem unter häufigen pectanginösen Beschwerden, wobei ein zwischenzeitlich abgelaufener Hinterwandinfarkt elektrokardiographisch von uns nicht sicher ausgeschlossen werden konnte.

Die Beschwerden im linken Hüftgelenk waren erstmals fünf Monate vor der stationären Aufnahme aufgetreten. Sie bestanden sowohl bei Belastung als auch in Ruhe und strahlten ins Kniegelenk aus.

Bei der Aufnahmeuntersuchung zeigte sich uns ein adipöser Patient von pyknischer Konstitution. Es bestanden ausgeprägte Zeichen einer Rechtsherzinsuffizienz. Bei beiden Hüftgelenken war die Beweglichkeit in sämtlichen Ebenen hochgradig eingeschränkt. Das rechte Kniegelenk zeigte eine deutliche Schwellung mit verstrichenen Konturen und tanzender Patella.

Die Röntgenaufnahmen ergaben eine erhebliche Coxarthrose beidseits. Der linke Hüftkopf zeigte deutliche Arrosionen an seiner cranialen Kontur und war pilzförmig deformiert.

Die Aufnahmen der Kniegelenke ergaben eine Gonarthrosis beidseits mit zystisch begrenzten Atrophien im Bereich des medialen und lateralen Tibiagelenkerkers beidseits. Der Harnsäurespiegel betrug bei Aufnahme 11,1 mg%. Es erfolgte der Einsatz einer Endoprothese nach BRUNSWICK-THOMPSON in das linke Hüftgelenk. Die histologische Untersuchung des Operationspräparates ergab eine chronische Arthritis urica mit urikämisch bedingten Knochennekrosen und ausgeprägter Coxarthrose.

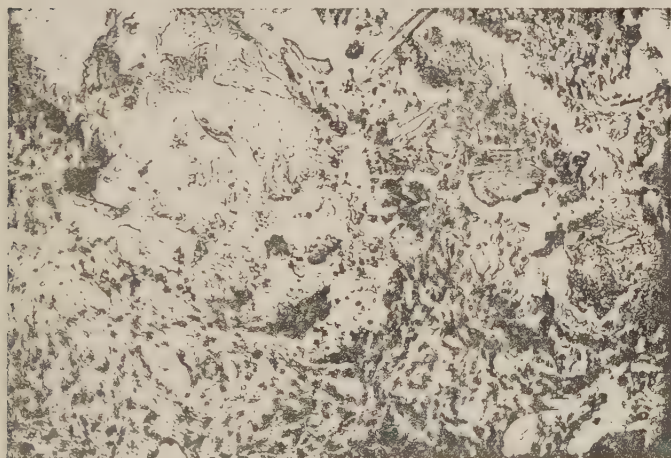


Abb.4 Stärkere Vergrößerung kalkig-kristalliner Einlagerungen bei Gicht mit Knochenbälkchennekrosen und stärkerer zellig-mesenchymaler Reaktion
(Fall 1: H.-M.,O.)

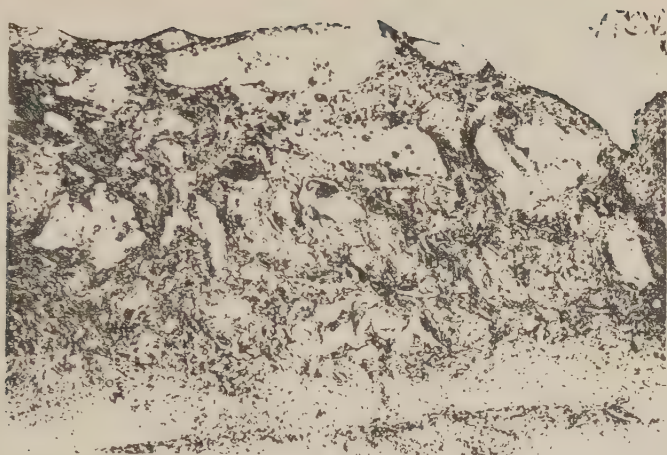


Abb. 5 Gelenkkapselgewebe mit blassen, amorphen, z.T. hyalin erscheinenden Einlagerungen, bzw. Dystrophien (Fall 1: H.-M.,O.)

Außer diesen drei schon vor der stationären Aufnahme bekannten Gichtikern fanden wir unter den restlichen 37 Fällen nach genauer Durchsicht der Anamnesen noch weitere sechs Patienten, die in der Vorgeschichte vermutlich einen nicht als solchen erkannten Gichtanfall hatten.

Alle sechs gaben anamnestisch akute artikuläre Schmerzergebnisse an, die unter den verschiedensten Diagnosen behandelt worden waren. Aus Gründen der Übersichtlichkeit haben wir diese und alle folgenden Fälle unter fortlaufender Numerierung aufgeführt (Tab.4).

Auffällig war, daß es sich bei diesen sechs Patienten ausschließlich um Frauen handelte und daß die Lokalisation des vermutlich ersten Anfalls im Sinne von SCHILLING (1969) atypisch war. Hüft- und Schultergelenke waren je

Tabelle 4

Fall Nr.	Name	Gelenk	Alter bei		H.S. im Serum (mg %)
			akutem Schmerz- ereignis	Beschwerdebe- ginn im Hüft- gelenk	
4	Boe., M. ♀	Hüfte	46	46	3,1
5	Ho., E. ♀	Knie	51	69	3,7
6	Hu., H. ♀	Schulter	54	65	3,6
7	L.-H.D. ♀	Schulter	54	58	6,7
8	R., Ch. ♀	Hand	56	68	4,6
9	St., E. ♀	Hüfte	40	40	6,9

zweimal, Knie- und Handgelenke je einmal befallen. Das Durchschnittsalter der Frauen bei Auftreten des ersten Schmerzereignisses betrug ca. 50 Jahre und lag somit in, bzw. zu Beginn der Menopause. Der Serumharnsäurespiegel war bei der stationären Aufnahme nur in zwei Fällen leicht erhöht.

Das histologische Untersuchungsergebnis ergab in allen Fällen eine Arthritis urica.

Bei den übrigen 31 Patienten mit nachgewiesener Arthritis urica war weder eine Gicht vorher diagnostiziert worden, noch gab es anamnestisch irgendwelche Anhaltspunkte dafür, daß eine entsprechende Symptomatik bestanden haben könnte. Bei all diesen Patienten hatten die Beschwerden im Hüftgelenk ohne akuten Beginn und ohne vorherige Beteiligung anderer Gelenke eingesetzt. Erst der feingewebliche Befund von Uratkristallen im Gelenkkapsel- oder Knochengewebe hatte den Hinweis auf eine bestehende

Gicht gegeben. Eine Übersicht über diese 31 Patienten geben wir in Tabelle 6.

Das Ergebnis der histologischen Untersuchung war in allen Fällen positiv.

Wir fanden unter diesen Patienten 12 Männer und 19 Frauen. Das Durchschnittsalter bei Beginn der Beschwerden im Hüftgelenk lag bei den Frauen bei 58,7 Jahren und bei den Männern bei ca. 52 Jahren.

Bei zehn Frauen lag das Erkrankungsalter jenseits des 60. Lebensjahres, sechs von ihnen waren sogar schon mehr als 70 Jahre alt. Nur drei Frauen befanden sich vor der Menopause. Dagegen hatten erst vier Männer gerade das 60. Lebensjahr erreicht, als die Beschwerden einsetzten. Der Harnsäurespiegel im Serum zeigte eine außerordentlich große Schwankungsbreite.

Er betrug bei den Frauen zwischen 2,3 mg% und 12,1 mg% und bei den Männern zwischen 3,4 mg% und 10,6 mg%.

Es ließ sich weder bei den Männern noch bei den Frauen eine Korrelation zwischen Alter und Harnsäurespiegel finden.

Bezogen auf unsere gesamten 40 Patienten fanden wir die Serumharnsäure bei 33,3% der Frauen und bei 66,6% der Männer erhöht.

Ihre Verteilung innerhalb unseres Patientengutes zeigt die Abbildung 6.

Bei einer Patientin war die Harnsäure nicht bestimmt worden.

Zum Problem der Harnsäurebestimmung im Serum möchten wir später noch Stellung nehmen.

% der Fälle

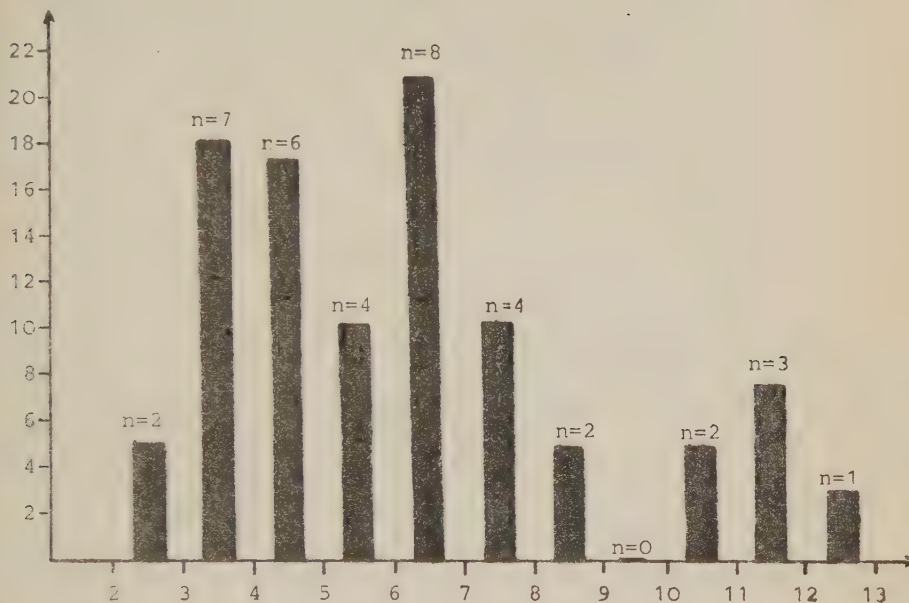


Abb. 6 Verteilung der Serumharnsäurekonzentrationen bei 39 Patienten mit histologisch nachgewiesener Arthritis urica des Hüftgelenkes

Weiterhin untersuchten wir im Hinblick auf die Frage nach den ursächlichen Zusammenhängen zwischen den Hüftgelenksveränderungen und einer eventuell bestehenden Gicht, ob anamnestisch Hinweise auf Traumen oder andere Vorerkrankungen der Hüftgelenke, bzw. des gesamten Skelettsystems zu finden waren.

Solche Hinweise fanden wir bei vier unserer Patienten (s. Tab.5)

Tabelle 5

Fall Nr.	Vorerkrankung	Therapie	Alter bei		HS im Serum (mg%)
			Vorerkrank.	Beschwerdebeg.	
19	SH-Fraktur li	Arthrodese	77	73	6,6
25	Kniegelenks- traumen	konserva- tiv	52	62	10,1
26	Hüftdysplasie	-	angeb.	74	11,2
27	SH-Fraktur	Extension	12	56	4,2

Alle Patienten waren Frauen; die Beschwerden im Hüftgelenk hatten bei allen erst in relativ hohem Alter begonnen, der Harnsäurespiegel war bei drei Patientinnen erhöht.

Fall 19 : Ei., F.

Die Patientin kam im Alter von 79 Jahren stationär zur rechtsseitigen Hüftgelenksoperation. Bei ihr bestanden seit sechs Jahren Schmerzen im rechten Hüftgelenk. Vor vier Jahren hatte sie sich zusätzlich eine linksseitige Schenkelhalsfraktur zugezogen, die mit einer Arthrodese versorgt worden war. Die Beschwerden hatten bei der Patientin

in den letzten Jahren kontinuierlich zugenommen. Röntgenologisch zeigte das rechte Hüftgelenk eine erhebliche Coxarthrosis deformans mit abgeflachtem Hüftkopf, Geröllzystenbildungen und erniedrigtem Gelenkspalt.

Es erfolgte der Einsatz einer Totalendoprothese nach BRUNSWICK-THOMPSON in das rechte Hüftgelenk.

Bei der feingeweblichen Untersuchung waren in den Synoviaanteilen des Gelenkkapselgewebes lockere entzündliche Zellinfiltrate und eine deutliche mesenchymale Zellproliferation erkennbar. Vereinzelt sah man Eiweißkoazervate, die von Fibroblasten und Makrophagen begrenzt wurden, sodaß das typische Bild von Gichttophi entstand.

Bei dieser Patientin wäre zu diskutieren, ob durch die Linksseitige Schenkelhalsfraktur und die dadurch bedingte Mehrbelastung des rechtsseitigen Hüftgelenkes einer vermehrten Ablagerung von Urat Vorschub geleistet worden ist. Dagegen - als alleinige Ursache - spricht, daß die Beschwerden rechtsseitig schon vor dem Trauma eingesetzt hatten.

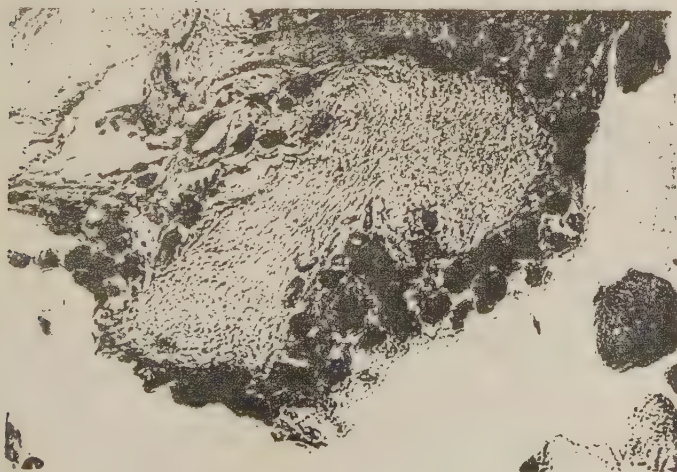


Abb.7 Starke makro-phagozytäre Einschließung eines Gichttophus (Fall 19: Ei., F.)

Fall 25 : Ku., W.

Dieser Patient kam im Alter von 69 Jahren wegen starker Schmerzen im linken Hüftgelenk zur stationären Aufnahme. Anamnestisch hatte der Patient mehrmalig rechtsseitige Kniegelenkstraumen erlitten, Im Röntgenbild zeigte sich eine ausgeprägte Coxarthrose links mit praktisch völliger Aufhebung des Gelenkspaltes, subchondralen Geröllzysten im Hüftkopf und im Pfannenanteil. Linksseitig bestand nur eine geringgradige Coxarthrose.

Der Harnsäurespiegel war mit 10,1 mg% erhöht.

Bei der histologischen Untersuchung ergab sich eine schwere Periarthritis urica bei hochgradiger Coxarthrose und Hüftkopfnekrose. Es zeigte sich eine chronisch proliferierende Entzündung der Synovia, eine hyaline Verquellung der Gelenkkapsel mit Knorpelzelleinlagerungen und Uratkristallen mit begrenzender zelliger Reaktion.

Es wäre möglich, daß durch langdauernde Fehlbelastung des linken Hüftgelenkes aufgrund der häufigen Kniegelenkstraumen eine solch starke Uratablagerung im Zusammenhang mit einer Hyperurikämie entstanden ist.

Im Fall 26, bei der Patientin L., E. bestand eine angeborene Hüftdysplasie beidseits. Mit 74 Jahren hatte die Patientin erstmalig Schmerzen im rechten Hüftgelenk verspürt. Röntgenologisch bestand eine hochgradige Coxarthrosis deformans rechtsseitig. Die Histologie ergab eine ausgeprägte defo rmierende Arthritis urica.

Im Zusammenhang mit dem mit 11,2 mg% stark erhöhten Serumharnsäurespiegel ist anzunehmen, daß bei dieser Patientin die angeborene Hüftdysplasie eine geringere Rolle gespielt haben mag.

Die Patientin M., I. , Fall 27, hatte im Alter von 12 Jahren

Tabelle 6

Fall Nr.	Name	Alter bei		H.S. im Serum (mg %)
		Beschwerdebeginn im Hüftgelenk	Operation	
10	Ba., A. ♀	47	49	2,8
11	Ba., G. ♂	26	42	7,3
12	L., J. ♀	54	56	4,0
13	Bi., K. ♀	26	46	5,5
14	Bl., M. ♀	25	65	2,3
15	Bö., I. ♀	42	44	8,3
16	Di., E. ♂	61	62	6,5
17	Dü., C. ♂	52	69	4,5
18	Dü., W. ♂	34	68	5,5
19	Ei., F. ♀	73	79	6,6
20	Gö., G. ♀	78	80	3,1
21	Je., O. ♂	47	61	3,4
22	J., E. ♀	56	60	-
23	K., W. ♀	77	77	5,6
24	Kr., Ch. ♀	70	71	6,5
25	Ku., W. ♂	61	69	10,1
26	La., E. ♀	74	78	11,2
27	Ma., I. ♀	56	57	4,2
28	Li., K. ♀	58	65	4,5
29	Mi., H. ♂	62	62	11,5
30	Pa., Ch. ♀	61	66	6,3
31	Poe., E. ♀	66	68	7,0
32	Ry., O. ♂	50	57	5,6
33	Sch., M. ♀	56	58	12,1
34	St. H. ♂	56	57	10,6
35	T., M. ♀	65	67	4,9
36	Ti., L. ♀	60	61	3,3
37	W., W. ♂	51	63	8,3
38	We., K. ♀	72	73	3,9
39	Wi., G. ♂	62	73	7,3
40	Wi., K. ♂	59	63	6,7

eine rechtsseitige Schenkelhalsfraktur erlitten. 44 Jahre später war es erstmalig zu Schmerzen im rechten Hüftgelenk gekommen. Der Harnsäurespiegel lag im Normbereich. Röntgenologisch zeigte sich eine hochgradig deformierende Coxarthrose rechts mit abgeflachtem Hüftkopf und erniedrigtem Gelenkspalt.

Histologisch zeigte sich eine ausgeprägte Hüftkopfnekrose auf dem Boden einer Arthritis urica.

Bei dieser Patientin läßt sich annehmen, daß es über eine lange Zeit immer wieder zu Ablagerung von Uraten in dem vorgeschädigten Gelenk gekommen ist, die dann bei entsprechendem Ausmaß zu dieser Symptomatik geführt haben.

Bei allen übrigen Patienten ergab sich soweit anamnestisch zu klären war kein Anhalt für Traumen oder eine spezifische andere Vorerkrankung .

Im Folgenden möchten wir die Krankheitsgeschichten dreier Patienten schildern, die in ihrem Verlauf als charakteristisch für unsere Patienten anzusehen sind.

Fall 18 : DÜ.,W.

Bei dem 68-jährigen Patienten bestanden seit 34 Jahren Schmerzen im rechten Hüftgelenk, seit 8 Jahren auch im linken. Röntgenologisch bestand eine ausgeprägte Coxarthrosis deformans beidseitig mit subchondralen Sklerosierungen beider Hüftköpfe und hochgradig verschmälerten Gelenkspalten (Abb.8). Der Harnsäurespiegel lag im Normbereich. Bei dem Patienten wurde eine Totalendoprothese in das rechte Hüftgelenk eingesetzt. Der postoperative Verlauf gestaltete sich komplikationslos. Der Patient konnte wenig später bei guter Gehfähigkeit nach Hause entlassen werden.

Die feingewebliche Untersuchung ergab eine Coxarthrose schweren Grades bei Arthritis urica mit reichlich kristallinen Einlagerungen in der Synovia und Riesenzellreaktionen in der Umgebung der Kristalle.

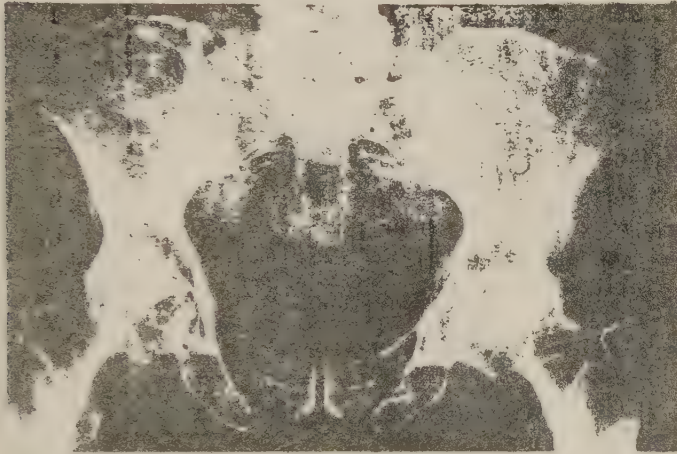


Abb. 8 Hochgradig deformierende Coxarthrosis beidseits mit erheblichen Randwulstbildungen cranial und caudal an beiden Hüftköpfen und Pfannendacherkern, subchondrale Sklerosierungen im Bereich beider Hüftköpfe, Gelenkspalt beidseits hochgradig erniedrigt (Fall 18: Dü.,W.)

Am 15.2.1974 wurde Herr Dü. wegen starker Zunahme der Beschwerden im linken Hüftgelenk wieder stationär aufgenommen. Die serochemischen Untersuchungen wiesen keine Besonderheiten auf.

Am 21.2.1974 erfolgte nun auch der linksseitige Einsatz einer Totalendoprothese nach BRUNSWICK-THOMPSON. Herr Dü. machte bei der Mobilisierung gute Fortschritte und konnte

am 28.3.1974 in ambulante Weiterbehandlung entlassen werden.

Der histologische Befund ergab eine Hüftkopfnekrose bei chronischer Arthritis urica.

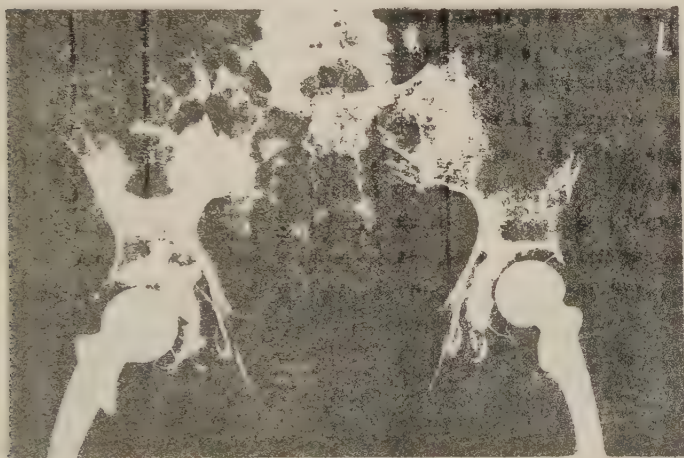


Abb.9 Zustand nach beidseitigem Hüftgelenkersatz durch eine Totalendoprothese nach BRUNSWICK-THOMPSON (Fall 18: Dü.,W.)

Fall 20: Gö.,G.

Die 80-jährige Rentnerin wurde am 3.10.1973 wegen einer rechtsseitigen Coxarthrosis deformans bei uns stationär aufgenommen.

In der Vorgeschichte bestand seit 13 Jahren ein Diabetes mellitus und seit 2 Jahren eine schmerzhaft eingeschränkte Beweglichkeit im rechten Hüftgelenk.

Bei der klinischen Durchuntersuchung fiel eine absolute

Arrhythmie bei Vorhofflimmern auf. Das linke Hüftgelenk war altersentsprechend beweglich, wohingegen das rechte Bein in Außenrotationskontraktur stand und bei sämtlichen Bewegungen Schmerzen in der rechten Hüfte angegeben wurden.

Bei den Laboruntersuchungen fiel eine erhöhte Blutkörperchensenkungsgeschwindigkeit von 20/36 mm nach Westergren auf, sowie eine Hypercholesterinämie von 335 mg%. Der Harnsäurespiegel lag mit 3,1 mg% im Normbereich. Die Röntgenaufnahme des Beckens zeigte eine hochgradige Coxarthrosis deformans rechts mit beginnender Hüftkopfnekrose (Abb.10).

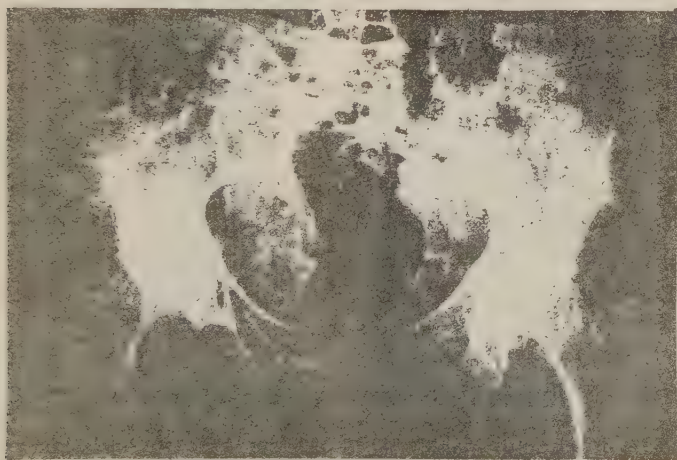


Abb. 10 Hochgradige Coxarthrosis deformans rechts mit beginnender Hüftkopfnekrose, ausgeprägte Geröllzysten, subchondrale Sklerosierungen am Hüftkopf und am Pfannengrund, Gelenkspalt rechts fast völlig aufgehoben. Mäßige Arthrosis deformans links (Fall 20: G8.,G.)

Am 9.10.1973 wurde eine Totalendoprothese nach BRUNSWICK-THOMPSON in das rechte Hüftgelenk eingesetzt. Frau Gö. konnte fünf Wochen später gut gehfähig aus der stationären Behandlung entlassen werden. Eine kurz zuvor angefertigte Röntgenaufnahme zeigte die unveränderte Lage der Endoprothese (Abb.11).

Die pathologisch-anatomische Untersuchung ergab eine Hüftkopfnekrose mit starker, chronischer, noch florider Arthritis urica (Abb.12).



Abb. 11

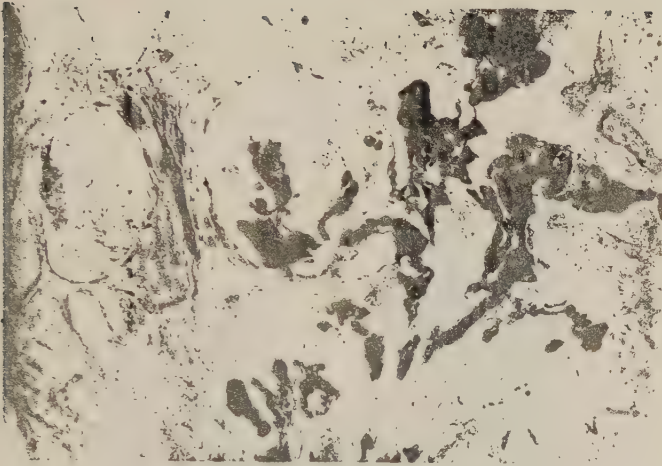


Abb.12 Typische wolkige Bindegewebsverquellungen mit partiell kalkigen und kristallinen Einlagerungen einer Gelenkkapselgicht (Fall 20: GÖ.,G.)

Fall 35: T.,M.

Frau T., eine 67-jährige Rentnerin, wurde am 15.12.1971 zum operativen Ersatz des linken Hüftgelenkes stationär aufgenommen.

Seit 2 Jahren litt sie unter ständig an Intensität zunehmendem Belastungsschmerz im linken Hüftgelenk, der unter konservativer Therapie keine Rückbildungstendenz gezeigt hatte.

Bei der Aufnahmeuntersuchung stand das linke Bein in Außenrotations- und Beugekontrakturstellung, und es bestand eine schmerzhafteste Bewegungseinschränkung in sämtlichen Ebenen.

Der Serumharnsäurespiegel lag bei 4,9 mg%, alle übrigen

Laborbefunde zeigten ebenfalls keine pathologischen Veränderungen.

Die Röntgenaufnahme des linken Hüftgelenkes zeigte eine erhebliche Coxarthrosis deformans mit Hüftkopfnekrose und Pfannendachwanderung nach cranial (Abb.13).



Abb.13 Hochgradige Coxarthrosis links mit Hüftkopfnekrose und Pfannendachwanderung nach cranial, der linke Hüftkopf ist pilzförmig deformiert, Geröllzystenbildungen in Hüftkopf und Pfannengrund (Fall 35: T.,M.)

Am 20.12.1971 wurde eine Totalendoprothese nach BRUNS-WICK-THOMPSON in das linke Hüftgelenk eingesetzt. Die Patientin machte bei der postoperativen Übungsbehandlung

gute Fortschritte, sodaß sie am 14.1.1972 bei gutem Gehvermögen und ohne Beschwerden entlassen werden konnte. Eine abschließende Röntgenaufnahme bestätigte den guten Sitz der Endoprothese (Abb.14).

Die feingewebliche Untersuchung ergab eine hochgradige Coxarthrosis deformans mit Hüftkopfnekrose bei Arthritis urica (Abb.15 u. 16).



Abb.14

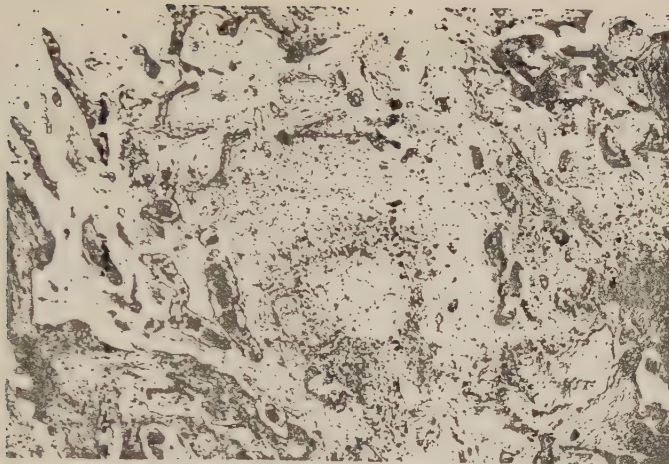


Abb.15 Bei nachgewiesener Gicht treten oft mesenchymale Reaktionsherde mit zellig-histiozytärer Infiltration, Hyperämie und Umbauveränderungen im Knochen auf.

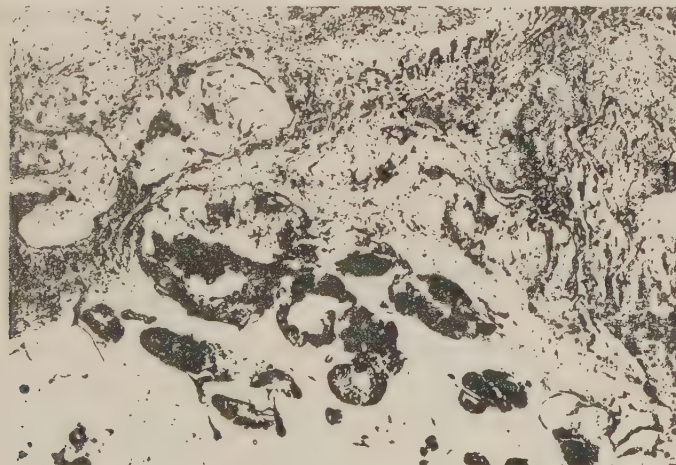


Abb.16 Teils hyaline, teils kalkig inkrustierte, auch kristalline Einlagerungen in der Gelenkkapsel bei Gicht

Charakteristisch für diese drei Krankheitsverläufe und ebenso für die des überwiegenden Anteils unseres Patientengutes ist das Fehlen je gleicher klassischer Gichtsymptomatik, sowie der im Normbereich liegende Harnsäurespiegel.

Erst die pathologisch-anatomische Untersuchung gab einen Hinweis darauf, daß eine chronisch latente Gichtkrankung bestehen könnte.

Neben der Ursache der Hüftgelenksaffektion stand für uns die Art der pathologisch - anatomischen Veränderungen, die sich an den intraoperativ entfernten Hüftkopf- und Hüftgelenksgeweben fanden, im Mittelpunkt des Interesses. Wir haben in der Tabelle 7 gleichzeitig dazu die röntgenologischen Befunde, sowie die jeweils bei den einzelnen Patienten bestehenden Stoffwechsel- und Begleiterkrankungen, bzw. die auffälligen klinischen Befunde aufgeführt.

Die histologischen Untersuchungsergebnisse unterteilten wir der Übersichtlichkeit halber in drei Gruppen:

- 1) Arthritiden mit sekundärer Arthrose (A)
- 2) Hüftkopfnekrosen bei Arthritis und/oder Arthrose
(HKN)
- 3) Coxarthrosen ohne Entzündungszeichen oder Nekrosen
(Cox)

Da mehrere unserer Patienten beidseitig operiert worden waren, standen insgesamt 46 Präparate zur Verfügung (s. Tab. 7).

Tabelle 7

Fall	Patho-morphol. Veränderungen	Röntgenbefund	Nephropathie	Hyperlipidämie	Diabetes	Hepatopathie	EKG-Veränderungen	Hypertonie	Adipositas	Harnsäurespiegel
1	HKN	HKN	+	-	-	-	+	+	+	11,1
2	1) HKN	Cox.	+Stein	+	-	+	+	-	+	7,6
	2) HKN	Cox.								
3	1) HKN	Cox.	+Stein	+	+	+	+	+	+	6,2
	2) HKN	Cox.								
4	A	Cox.	-	+	-	-	-	-	+	3,1
5	HKN	HKN	-	-	-	+	+	+	-	3,1
6	HKN	Cox.	+Stein	-	-	+	+	-	+	3,6
7	HKN	Cox.	+Stein	-	-	+	+	-	-	6,7
8	A(Tophi)	-	-	+	-	-	+	-	-	4,6
9	HKN	Cox.	+	-	-	+	+	+	+	6,9
10	A	Cox.	-	-	-	+	-	-	-	2,8
11	1) A	Cox.	-	+	-	+	+	-	+	7,3
	2) HKN	Cox.								
12	HKN	Cox.	-	+	-	+	+	+	+	4,0
13	HKN	Cox.	-	-	-	-	-	-	+	5,5
14	HKN	Cox.	-	-	-	-	-	-	-	2,3
15	1) HKN	Cox.	-	+	-	+	-	-	-	8,3
	2) A	Cox.								
16	HKN	Cox.	+Stein	-	+	+	+	-	-	6,5
17	HKN	HKN	-	-	-	-	+	+	-	4,5
18	1) HKN	Cox.	+	+	-	+	+	+	+	5,5
	2) HKN	Cox.								
19	A(Tophi)	Cox.	-	-	-	+	+	-	-	6,6
20	HKN	HKN	-	+	+	+	+	-	-	3,1
21	A	Cox.	+	-	-	-	+	-	+	3,4
22	A	Cox.	-	-	-	+	+	-	+	-
23	HKN	-	-	-	-	-	+	-	-	5,6
24	HKN	HKN	-	-	-	+	+	+	+	6,5
25	HKN	Cox.	+	+	-	-	+	-	+	10,1
26	A	Cox.	-	+	-	+	+	-	-	11,2
27	HKN	Cox.	-	-	-	-	+	-	+	4,2
28	A	Cox.	-	-	-	+	+	-	-	4,5
29	1) HKN	Cox.	-	+	-	+	+	-	+	11,5
	2) HKN	Cox.								
30	HKN	HKN	-	-	-	-	+	-	-	6,3
31	HKN	Cox.	+	+	-	+	+	-	+	7,0
32	HKN	Cox.	+Stein	-	-	+	+	-	+	5,6
33	HKN	HKN	+	+	-	+	+	-	+	12,1
34	HKN	HKN	+	+	+	+	+	-	+	10,6
35	HKN	HKN	-	-	-	-	+	-	-	4,9
36	HKN	HKN	+	-	-	+	-	-	-	3,3
37	A	Cox.	-	-	-	-	-	+	-	8,3
38	HKN	HKN	-	+	-	+	+	-	-	3,9
39	HKN	Cox.	+Stein	-	-	-	+	-	-	7,3
40	HKN	Cox.	+	+	+	+	+	-	+	6,7

Aus der Aufstellung ist zu ersehen, daß unter diesen 46 uns zur Verfügung stehenden Präparaten 35-mal bei insgesamt 31 Patienten die Diagnose einer Hüftkopfnekrose histologisch gestellt worden war, was 76% der untersuchten Präparate entsprach.

Arthritiden mit sekundärer Arthrose fanden wir in den restlichen 11 Fällen, bei insgesamt 9 Patienten.

Reine Coxarthrosen ohne Entzündungszeichen oder Knochennekrosen wurden nicht beschrieben.

Nur bei 2 Patienten, Fall 8 u. 19, fand sich das typische Bild von Tophi, mit Uratablagerungen, entzündlichen Zellinfiltraten und deutlicher mesenchymaler Zellreaktion in der Umgebung (s. Abb. 7).

In den übrigen Fällen hatte das Ausmaß der Ablagerung von Uratkristallen mit den entsprechenden entzündlichen Reaktionen und dadurch bedingten morphologischen Veränderungen zu der Diagnose der Arthritis urica geführt.

Röntgenbefunde:

Bei 16 der 31 Patienten war die Hüftkopfnekrose röntgenologisch vorher gesichert worden, in allen übrigen Fällen lautete die Diagnose Coxarthrosis deformans mit unterschiedlicher Ausprägung der Veränderungen am Hüftkopf. Röntgenologisch war in keinem Fall der Verdacht auf eine Arthritis urica gestellt worden, was in Anbetracht der schon früher gemachten Ausführungen durchaus verständlich ist.

Hüftkopfnekrosen in Beziehung zu Gicht und anderen Begleiterkrankungen:

Von 31 Patienten mit einer gesicherten Hüftkopfnekrose hatten

- a) 21 eine Hepatopathie im Sinne einer Steatosis hepatis (12 von ihnen hatten erhöhte Harnsäurespiegel)
- b) 16 eine Nephropathie, jedoch ohne manifeste Niereninsuffizienz (11 hatten erhöhte Harnsäure)

7 hatten Nierensteine (6 von ihnen erhöhte Serumharnsäure)

c) 13 eine Hyperlipidämie (11 mit erhöhter Harnsäure)

d) 5 einen Diabetes mellitus (3 mit erhöhter Harnsäure)

Über die Hälfte der Patienten war übergewichtig, und 26 Patienten zeigten pathologische Ekg -Veränderungen im Sinne einer Koronarinsuffizienz.

Bezogen auf alle 40 Patienten ergab sich folgendes Spektrum an Begleiterkrankungen (Abb.17).

Wir konnten anhand unserer Auswertung feststellen, daß bei unseren Patienten in erster Linie ein gehäuftes Auftreten von Hepatopathien, Nephropathien und Fettstoffwechselstörungen zu beobachten war, gleichzeitig mit der überwiegenden Anzahl der histologisch gesicherten Hüftkopfnekrosen.

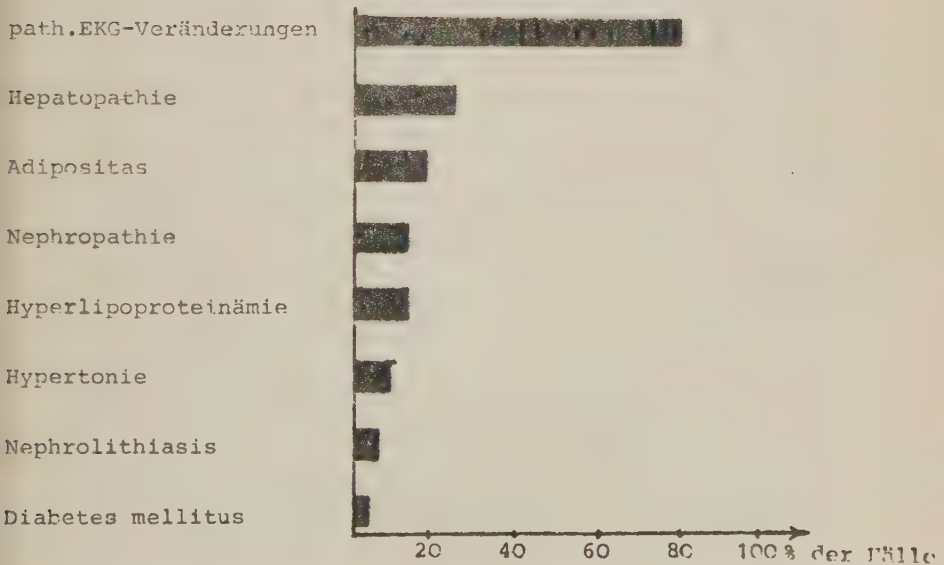


Abb.17

Diskussion

Unsere Aufgabe war es, anhand der histologischen Untersuchungsergebnisse, in denen wir Uratablagerungen in den Hüftgelenkspräparaten gefunden hatten, zu untersuchen, inwieweit man eine Gichterkrankung für die vorliegenden Veränderungen ursächlich verantwortlich machen könnte.

Primär auffallend ist der in fast allen Fällen atypische Krankheitsverlauf unserer Patienten. Nur in 3 Fällen bestand anamnestisch eine klassische Gichtsymptomatik, bei weiteren 6 Patientinnen konnte man aus der Vorgeschichte Hinweise auf akute artikuläre Schmerzereignisse entnehmen. Bei den übrigen 31 Patienten hatten die Beschwerden schleichend begonnen und waren somit in keiner Weise als typisch für eine Gicht anzusehen.

SCHILLING (1969) nahm zur Frage nach der Definition des Begriffes der Atypie Stellung, wobei er alles, was nicht häufig ist, zu den Atypien zählte, unter anderem auch eine Form der Gicht, bei der die Großzehengrundgelenke über lange Zeit verschont bleiben oder klassische Anfälle überhaupt fehlen. Letzteres bezeichnet er wie auch GRAFE (1953) als primär - chronische Verlaufsform der Gicht. Hierbei handelt es sich um eine sich chronisch entwickelnde und eine schleichend oder schubweise ohne Vollremission verlaufende primär-chronische Polyarthrititis imitierende Form der Gicht, die das akute Anfallsstadium überspringt und zu großen differentialdiagnostischen Schwierigkeiten gegenüber anderen nicht akut entzündlichen Gelenkerkrankungen führen kann.

MELLINGHOFF u. GROSS (1962) berichteten über 20% ihrer Fälle, bei denen ein Anfallsgeschehen fehlte.

HOLLÄNDER u. SCHWARCZMANN (1968) untersuchten eine Reihe von Patienten, bei denen die ersten Symptome einer Gicht

erst jenseits des 60. Lebensjahres aufgetreten waren. Nach ihren Beobachtungen sind polyartikuläre Erscheinungsformen in vorgerücktem Alter häufiger, und auch die Lokalisation ist oftmals atypisch. So waren unter anderem Knie-, Hand- und Ellenbogengelenke befallen. Die Symptome der Gelenkentzündung waren oft schleichend, die Allgemeinerscheinungen weniger ausgeprägt.

Die Symptomatik, die sich bei unseren Patienten zeigte, sowie das relativ hohe Lebensalter bei Beginn der Beschwerden könnte auf eine solche atypisch verlaufende Form der Gicht hinweisen.

Weiterhin schwer zu erklären ist der relativ niedrige Prozentsatz an erhöhten Serumharnsäurewerten bei unseren Patienten. Es ist allgemein anerkannt, daß die Serumharnsäurewerte im Verlaufe einer Gicht bis auf wenige Ausnahmen erhöht sind. Für die gehäuft vorkommenden Normalwerte bei unseren Bestimmungen könnte man eventuell zwei Erklärungen geben:

zum einen - und das ist wiederum eine Atypie, die eigentlich gegen das Vorliegen von Gichterkrankungen spricht - befindet sich unter unseren Patienten ein ungewöhnlich hoher Prozentsatz an Frauen, die erwiesenermaßen niedrigere Serumharnsäurewerte aufweisen als Männer (GRIEBSCH (1973), HAUGE u. HARVALD (1953), GUTMAN (1957), MIKKELSEN (1965)).

Zum anderen muß man davon ausgehen, daß der Serumharnsäurespiegel keine konstante, sondern eine sich in ständigem Fließgleichgewicht mit der Harnsäure im Gewebe befindende, dynamische Größe darstellt, die außerdem ständig von exogenen Faktoren wie Nahrungszufuhr, Stress, Medikamenten beeinflusst wird. So kann sich zum Beispiel die Ablagerung im Gewebe wie ein "Sog" (GREILING (1972)) auf die Serumharnsäure auswirken und zu ihrer Erniedrigung führen.

Bezugnehmend auf die pathologisch - morphologischen Veränderungen, die sich bei unseren Patienten fanden, ergibt sich die Frage, inwieweit die nachgewiesenen Ablagerungen von Uratkristallen letztendlich für die Gelenkveränderungen und für die Beschwerden ursächlich verantwortlich sind.

Eine endgültige Klärung dieser Frage ist sicherlich auch weiterhin nicht zu erreichen, es gilt für uns nur, Wahrscheinlichkeiten aufzuzeigen. Aus diesem Grunde hatten wir diejenigen Patienten, bei denen eine Vorschädigung des Hüftgelenkes mit großer Wahrscheinlichkeit angenommen werden konnte gesondert besprochen. Sie stellen jedoch nur einen relativ kleinen Prozentsatz unseres Krankengutes dar. Bei den restlichen 36 Patienten bleibt die Frage weiterhin offen. Von nicht geringer Bedeutung ist sicherlich die Überlegung, ob nicht bei unseren doch größtenteils recht alten Patienten allein schon die normalerweise vorhandenen arthrotischen Veränderungen der Hüftgelenke zu den gehäuften Uratablagerungen prädestiniert haben, wie es auch für durch Traumen vorgeschädigte Gelenke bekannt ist (SCHACHERL (1972)).

Die Tatsache, daß wir bei 31 Patienten histologisch im Zusammenhang mit den Uratablagerungen Hüftkopfnekrosen nachweisen konnten, gibt zu weiteren Erwägungen Anlaß. Wie schon an anderer Stelle ausgeführt, häufen sich in den letzten Jahren die Untersuchungen zu den möglichen Beziehungen zwischen aseptischen Hüftkopfnekrosen und verschiedensten Stoffwechselstörungen, darunter auch die Hyperurikämie, bzw. die Gicht. (REICHEL (1967), RODEGERDTS (1969), MÜLLER-SCHWEINITZER (1970), SCHNEIDER u. BICK (1971), FISCHER u. DIETSCHI (1972), WILKE (1974), DOERR (1975)). Im Mittelpunkt der meisten Untersuchun-

gen stand in Anlehnung an Befunde von HIPPE (1966 u. 1967) die Frage nach den möglichen Alterationen am Gefäßsystem, die zu einer Nekrose des Hüftkopfes führen könnten.

Außer allgemeinen Veränderungen der Gefäße wie Atheromatose und Arteriosklerose fand sich jedoch in keinem Fall ein spezifisches Substrat der Gicht, das man hätte verantwortlich machen können. GANZ (1971) berichtete zwar über eine avaskuläre Nekrose des proximalen Tibiaendes bei Gicht, fand dann aber im histologischen Bild mechanische Einengungen der Gefäßlumina durch Gichttophi. Über einen solchen Mechanismus ist natürlich die Entstehung einer Nekrose denkbar. Wir konnten allerdings derartige Verschlüsse in unseren Präparaten nicht beobachten, zumal wir außerdem nur bei zwei Patienten typische Tophi gefunden hatten. Die Frage, inwieweit Hyperlipidämie, Hyperurikämie und aseptische Knochennekrosen einen fest zusammenhängenden pathogenetischen Komplex bilden, wird weiterhin ungeklärt bleiben.

DOERR (1975) stellt eine Theorie zur Pathogenese der aseptischen Knochennekrose bei Hyperurikämie zur Diskussion; durch die rezidivierende Harnsäuredurchflutung der Interstitien und die dadurch bedingte Gewebsazidose kann es zur frühzeitigen Degeneration des Bindegewebes durch zunehmende Vernetzung der Aminosäureketten der kollagenen Protofibrillen kommen. Dies hätte eine vorzeitige Abnutzung des kollagenen Stützgewebes zur Folge, mit der Ausbildung einer Arthrosis deformans. " Die Vorgänge an den Bälkchen der Hüftkopfspongiosa gleichen einer schleichen- den Fraktur."

Dies wäre zumindest eine Möglichkeit, das gehäufte Auftreten von Hyperurikämie und aseptischer Hüftkopfnekrose über einen spezifischen Mechanismus zu erklären.

8. BECKER, M.A. Purine overproduction in man associated with increased Phosphoribosylpyrophosphat-Synthetase Activity
MEYER, L.J. Science 179 (1973), 1123
WOOD, A.W.
SEEGMILLER, J.E.
9. BECKER, M.A. Gout with purine overproduction due to increased Phosphoribosylpyrophosphat-Synthetase Activity
MEYER, L.J. Am. J. Med. 55 (1973), 232
SEEGMILLER, J.E.
10. BECKER, M.A. Human Phosphoribosylpyrophosphat-Synthetase: increased enzym specific activity in a family with gout and excessive purine synthesis
KOSTEL, P.J. Proc. Nat. Acad. Sci. USA, Vol.70
MEYER, L.J. No.10 (1973), 2749
SEEGMILLER, J.E.
11. BECKER, M.A. Evaluation of the Role of 5-Phosphoribosyl-a-1-Pyrophosphate Synthetase in Congenital Hyperuricemia and Gout: A Simple Isotopic Assay and an Activity Stain for the Enzyme
SEEGMILLER, J.E. Biochemical Medicine 10 (1974), 266
12. BENEDICT, J.D. The metabolism of uric acid in the normal and gouty human studied with the aid of isotopic uric acid
FORSHAM, P.H. J. biol. Chem. 181 (1949) 183
STETTEN jr., D.

20. BRUGSCH, H. Die Gicht in den Vereinigten Staaten
Medizinische (1955), 942
21. BUDDECKE, E. Nucleinsäuren, in: Grundriss der
Biochemie. 4.Aufl.
Walter de Gruyter Berlin-1974
22. CAMPION, D.S. Uric acid: characterization of its
BLUESTONE, R. interaction with human serum albumin
KLINENBERG, J.R. J. clin. Invest. 52 (1973), 2383
23. DELBARRE, F. Gout with Adenine Phosphoribosyl-
AUSCHER, C. Transferase Deficiency
AMOR, B. Biomedicine 21 (1974), 82
GERY de, A.
CARTIER, P.
HAMET, M.
24. DOERR, W. Störungen des Stoffwechsels der Stick-
QUADBECK, G. stoffverbindungen, in: Allgemeine Pa-
thologie , Springer 1970
25. DOERR, W. Spezielle Pathologische Anatomie III
ULE, G. Springer 1970, 254
26. DOERR, W. Idiopathische Hüftkopfnekrose und
Hyperurikämie
Verh. Dtsch. Ges. Pathol. 58 (1974),
408
27. DRUBE, C.-H. Zur Klinik der Gicht, der "verges-
REINWEIN, H. senen Krankheit"
Med. Klin. 54 (1959), 631

28. FASSBENDER, H.G. Zur Pathologie der Gicht
Therapiewoche 22 (1972), 105
29. FELDMAN, E.A. Microangiopathy in hyperlipidemia
GLUCK, F.B. and gout
CARTER, F.B. Am. J. Med. Sci. 268 (1974), 263
DIAMOND, H.S.
WELLMANN, K.F.
VOLK, B.W.
30. FISCHER, V. Die idiopathische Hüftkopfnekrose
DIETSCHI, C. des Erwachsenen bei Hyperurikämie
und Dyslipidämie
Münch. med. Wschr. 114 (1972), 1937
31. FOX, I. Phosphoribosylpyrophosphate in man.
KELLEY, W.N. Biochemical and clinical significance
Ann. intern. Med. 74 (1971), 424
32. GANZ, R. Avasculäre Nekrose des proximalen
Tibiaendes bei Gicht
Z. Orthop. 109 (1971), 881
33. GIESEKING, R. Feinstrukturelle Befunde am Gicht-
knoten
Verh. Dtsch. Ges. Pathol. 53 (1969),
356
34. GOTS, J.S. Specific action of adenine as a
GOLDSTEIN, J. feedback inhibitor of purine bio-
synthesis
Science 130 (1959), 622

35. GRAFE, E. Die Gicht
Dtsch. med. Wschr. 78 (1953), 867
36. GREILING, H. Zur klinischen Biochemie der Gicht
Therapiewoche 22 (1972), 77
37. GRIEBSCH, A. Normalwerte der Plasmaharnsäure in
ZÖLLNER, N. Süddeutschland
Z. Klin. Chem. Klin. Biochem. 11
(1973), 348
38. GUDZENT, F. Klinische und morphologische Bei-
HOLZMANN, E. träge zum Gichtproblem
Z. Klin. Med. 106 (1927), 117
39. GUDZENT, F. Gicht und Rheumatismus
Springer Verlag, Berlin 1928
40. GÜNTHER, R. Zur Diagnose und Therapie der Ar-
thritis urica
Wien. Med. Wschr. 120 (1970), 757
41. GUTMAN, A.B. Primary and secondary gout
Ann. intern. Med. 39 (1953), 1062
42. GUTMAN, A.B. The concept of secondary gout; re-
YÜ, T.-F. lation to purine metabolism in po-
WEISSMANN, B. lycythemia and myeloid metaplasia
Trans. Ass. Americ. Phycns. 69
(1956), 229
43. GUTMAN, A.B. Renal function in gout. With a com-
YÜ, T.-F. mentary on the renal regulation of
urate excretion, and the role of
the kidney in the pathogenesis of
gout
Amer. J. Med. 23 (1957), 600

44. GUTMAN, A.B.
YÜ, T.-F. Renal regulation of uric acid excretion in normal and gouty man: Modification by uricosuric agents Bull NY Acad. Med. 34 (1958), 287
45. GUTMAN, A.B.
YÜ, T.-F.
BLALOK, H.
YALOW, R.S.
BERSON, S.A. Incorporation of glycine-1-C¹⁴, glycine-2-C¹⁴, and glycine-N¹⁵ into uric acid in normal and gouty subjects Amer. J. Med. 25 (1958), 917
46. GUTMAN, A.B.
YÜ, T.-F. An abnormality of glutamine metabolism in primary gout Amer. J. Med. 35 (1963), 820
47. GUTMAN, A.B.
YÜ, T.-F. Uric acid metabolism in normal man and in primary gout New Engl. J. Med. 273 (1965), 252
48. GUTMAN, A.B.
YÜ, T.-F.
BERGER, L. Renal function in gout: Estimation of tubular secretion and reabsorption of uric acid by use of pyrazinamide Amer. J. Med. 47 (1969), 575
49. HAMPERL, L. Lehrbuch der Allgemeinen Pathologie und der Pathologischen Anatomie Springer 1968
50. HAUGE, M.
HARVALD, B. Heredity in gout and hyperuricemia Acta med. scand. 152 (1955), 247

51. HEINZ, K. Augenbefunde bei Gicht und Hyper-
SCHABEL, F. urikämie
GÜNTER, R. Wien. Klin. Wschr. 83 (1971), 42
52. HENCH, P.S. Clinic on acute old-fashioned gout:
DARNALL, C.M. with special reference to its in-
 citing factors
Med. Clin. N. Amer. 16 (1933), 1371
53. HENDERSON, J.F. Variations in purine metabolism of
ROSENBLOOM, F.M. cultured skin fibroblasts from
KELLEY, W.N. patients with gout
SEEGMILLER, J.F. J. Clin. Invest. 47 (1968), 1511
54. HENNECKE, A. Leberbeteiligung bei Gicht
SUDHOF, H. Dtsch. Med. Wschr. 95 (1970), 59
55. HERLEBAUER, R. Das Röntgenbild der osteoarthrosis
BIEDERMANN, F. urica
Radiol. Diagn. (Berlin) 10 (1969), 177
56. HERSHKO, A. Relation of the synthesis of 5-Phos-
RAZIN, A. phoribosyl-1-pyrophosphate in in-
MAGER, J. tact red cells and in cell free
 preparations
Biochim. biophys. Acta (Amst.) 184
 (1969), 64
57. HIPPE, E. Zur idiopathischen Hüftkopfnekrose
 Z. Orthop. 101 (1966), 457
58. HIPPE, E. Das röntgenologische und angiogra-
 phische Bild bei der spontanen Hüft-
 kopfnekrose des Erwachsenen
Verh. Dtsch. Orthop. Ges.,
54. Kongreß, Köln 1967

59. HOFMEISTER, F. Arthritis urica der Hüftgelenke
Verh. Dtsch. Orthop. Ges.,
54. Kongress, Köln 1967
60. HOLLÄNDER, E. Gicht in fortgeschrittenem Alter
SCHWARZMANN, P. Münch. med. Wschr. 110 (1968), 649
61. HOLLÄNDER, E. Untersuchung der Plasmaeiweißbin-
dung der Harnsäure bei Gichtkranken
Acta med. Acad. Sci. Hung. 30 (1973),
241
62. KAPPERT, A. Lehrbuch und Atlas der Angiologie
Huber Verlag, Bern 1972
63. KATZ, W.A. The interaction of monosodium urate
SCHUBERT, M. with connective tissue components
J. Clin. Invest. 49 (1970), 1783
64. KELLEY, W.N. Enzymatic basis for variation in re-
ROSENBLOOM, F.M. sponse to Allopurinol
MILLER, J. New Engl. J. Med. 278 (1968), 287
SEEGMILLER, J E.
65. KELLEY, W.N. Hypoxanthine-Guanine-Phosphoribosyl-
GREENE, M.L. Transferase Deficiency in Gout
ROSENBLOOM, F.M. Ann. intern. Med. 70 (1969), 155
HENDERSON, J.F.
SEEGMILLER, J.E.
66. KELLEY, W.N. Effect of Allopurinol and Oxipurinol
WYNGAARDEN, J.B. on Purine Synthesis in cultured hu-
man cells
J. Clin. Invest. 49 (1970), 602

67. KELLEY, W.N. Regulation of purine biosynthesis
FOX, I.H. in cultured human cells
WYNGAARDEN, J.B. I. Effects of orotic acid
Biochim. biophys. Acta (Amst.) 215
(1970), 512
68. KELLEY, W.N. Enzymology of gout
WYNGAARDEN, J.B. Adv. Enzymology 41 (1974), 1
69. KLEIN, W.W. Leberfunktion bei Gicht und asympto-
matischer Hyperurikämie
Z. Rheumaforsch. 30 (1971), 230
70. KLEINFELDER, H. Differentialdiagnose rheumatischer
Prozesse gegenüber der Gicht
Med. Welt 23 (1972), 1634
71. KOGUT, M.D. Disorder of Purine Metabolism Due to
DONNEL, G.N. Partial Deficiency of Hypoxanthine-
NYHAN, W.L. Guanine-Phosphoribosyltransferase
STRATMAN, L. Amer. J. Med. 48 (1970), 148
72. KUZELL, W.C. Some observations on 520 gouty
SCHAFFARZICK, R.W. patients
NAUGLER, W.E. J. Chronic. Dis. 2 (1955), 645
KOETS, P.
MANKLE, E.A.
BROWN, B.
CHAMPLIN, B.
73. KUZELL, W.C. Gicht
GAUDIN, G.-P. Documenta Rheumatologica Geigy 10
(1956)

74. LESCH, M. A Familial Disorder of Uric Acid
NYHAN, W.C. Metabolism and Central Nervous System
Function
Amer. J. Med. 36 (1964), 561
75. LUDWIG, A. Ann. intern. Med. 11 (1938), 1248
GRANVILLE, O.
BENNETT, A.
BAUER, W.
76. MARCOLONGO, R. Fréquence du déficit partiel en hypo-
DEBOLINI, A. xanthine-guanine-phosphoribosyltrans-
ferase chez une population de goutteux
Schweiz. med. Wschr. 104 (1974), 1411
77. MC CARTY, D.J. The significance of calcium pyrophos-
KOHN, N.N. phate crystals in the synovial fluid
FAIRES, J.S. of arthritic patients; the "pseudo-
gout syndrome"
Ann. intern. Med. 56 (1962), 711
78. MC CARTY, D.J. Crystal-induced inflammation in ca-
PHELPS, P. nine joints
PYENSON, J. J. Exp. Med. 14 (1966), 99
79. MELLINGHOFF, C.H. Erfahrungen über die Gicht, insbe-
GROSS, R.H. sondere über die urikosurische The-
rapie mit Anturan
Z. Rheumaforsch. 21 (1962), 42
80. MERTZ, D.P. Epidemiologie und klinisches Bild
BABUCKE, G. der primären Gicht - Beobachtungen
zwischen 1948 und 1968
Münch. med. Wschr. 113 (1971), 617

81. MERTZ, D.P. Gicht, Diabetes mellitus und
Fettleber
Münch. med. Wschr. 114 (1972), 180
82. MERTZ, D.P. Gicht
G. Thieme Verlag, Stuttgart 1973
83. MIEHLKE, K. Pathogenese, Klinik und Differen-
tialdiagnose der Gicht
Fortschr. Med. 10 (1967), 414
84. MIEHLKE, K. Zur Therapie der Gicht
Fortschr. Med. 11 (1967), 463
85. MIKKELSEN, W.M. The Distribution of Serum Uric Acid
DODGE, H.J. Values in a population unselected as
VALKENBURG, H. to Gout or Hyperuricemia
Amer. J. Med. 39 (1965), 242
86. MÜLLER, M.M. Die Isoenzyme der Purin-Phosphoribo-
syltransferasen im Erythrozyten bei
Lesch-Nyhan Syndrom
Z. Klin. Chem. Klin. Biochem. 12
(1974), 28
87. MÜLLER-SCHWEINITZER, Zur Diagnose und Ätiologie der asepti-
E. schen Hüftkopfnekrose Erwachsener
Z. Orthop. 108 (1970), 196
88. MULLER, A.F. Uric acid production in normal and
BAUER, W. gouty subjects, determined by N¹⁵-
labeled glycine
Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 82 (1953),

97. RIESELBACH ,R.E.
SORENSEN, L.B.
SHELP, W.D.
STEELE, T.H. Diminished Renal Urate Secretion per Nephron as a Basis for Primary Gout
Ann. Intern. Med. 73 (1970), 359
98. RODEGERDTS, U. Aseptische Hüftkopfnekrose im Kindesalter nach Cortison-Langzeittherapie bei Colitis ulcerosa
Z. Orthop. 106 (1969), 593
99. ROPERS, H.-W.
MERTZ, D.P. Normale Aktivität von Hypoxanthin-Guanin-Phosphoribosyltransferase bei primärer Erwachsenenengicht
Klin. Wschr. 51 (1973), 283
100. SARRE, H.
MERTZ, D.P. Sekundäre Gicht bei Niereninsuffizienz
Klin. Wschr. 43 (1965), 1134
101. SCHACHERL, M. Die Radiologie der Gicht
Therapiewoche 22 (1972), 113
102. SCHILLING, F. Differentialdiagnose der Gicht, atypische Gicht und Pseudogicht
Therapiewoche 6 (1969), 245
103. SCHILLING, F. Klinik der Gicht
Therapiewoche 22 (1972), 92
104. SCHNEIDER, P.G.
BICK, J.A. Spontane Hüftkopfnekrose und Trunksucht
Med. Klin. 49 (1971), 1694

105. SEEGMILLER, J.E. Uric acid production in gout
GRAYZEL, A.I. J. Clin. Invest. 40 (1961), 1304
LASTER, L.
LIDDLE, L.
106. SEEGMILLER, J.E. An enzyme defect associated with a
ROSENBLOOM, F.M. sex-linked human neurological dis-
KELLEY, W.N. order and excessive purine synthesis
Science 155 (1967), 1682
107. SEEWALD, K. Bericht über einen Fall der Dissek-
tion des oberen Patellapoles im
Verlaufe einer Arthritis urica
Wien. klin. Wschr. 83 (1971), 548
108. SEITANIDIS, B. Hyperuricemia in patients with pe-
BALAS, P. ripheral arterial occlusive disease
KARABELIS, A. Angiology 25 (1973), 257
TRIPOLITIS, A.
109. SEZE, S. DE zit. nach A. REICHELT: Die idiopa-
WELFLING, J. thische Hüftkopfnekrose
LEQUESNE, M. Z. Orthop. 106 (1969), 273
110. SHIRAHAMA, T. Ultrastructural evidence for leakage
COHEN, A.S. of lysosomal contents after phagocy-
tosis of monosodium urate crystals-
a mechanism of gouty inflammation
Am. J. Pathol. 76 (1974), 501
111. SIMON, L. Fortschr. Röntgenstr. 96 (1962), 835
112. SIROTA, T.H. J. Clin. Invest. 31 (1952), 692
YÜ, T.-F.
GUTMAN, A.B.

113. SMYTH, C.J. The genetics of gout and Hyperuricemia-an analysis of nineteen families
COTTERMAN, C.W. J. CLIN. Invest. 27 (1948), 749
FREYBERG, R.H.
114. SOKOLOFF, L. The pathology of gout
Metabolism 6 (1957), 230
115. SORENSEN, L.B. Origin and extrarenal elimination of uric acid in man
LEVINSON, D.J. Nephron 14 (1975), 7
116. SPERLING, O. Human Erythrocyte Phosphoribosylpyrophosphat-Synthetase Mutationally Altered in Regulatory Properties
PERSKY-BROSH, S. Biochem Med. 7 (1973), 389
BOER, P.
DE VRIES, A.
117. SPILBERG, I. Urate Crystal Arthritis in Animals Lacking Hageman Factor
Arthritis Rheum. 17 (1974), 143
118. SPILBERG, I. Studies on crystal-induced chemotactic factor. II. Role of phagocytosis
GALLACHER, A. J. Lab. Clin. Med. 85 (1975), 631
MENDELL, B.
119. SPILBERG, I. Current concepts of the mechanism of acute inflammation in gouty arthritis
Arthritis Rheum. 18 (1975), 129
120. STECHER, R.M. The heredity of gout and its relationship to familial hyperuricemia
HERSH, A.H. Ann. intern. Med. 31 (1949), 595
SALOMON, W.M.

121. STEELE, T.H. The renal mechanism of urate homeo-
RIESELBACH, R. stasis in normal man
Amer. J. Med. 43 (1967), 868
122. STETTEN jr., D.W. On the metabolic defect in gout
Bull NY Acad. Med. 28 (1952), 664
123. STROHMEYER, G. Nucleoproteidstoffwechsel, in:
GERDES, H. Klinische Pathophysiologie, 2. Aufl.
 hrsg. von W. SIEGENTHALER
 G. Thieme Verlag, Stuttgart 1973
124. SUSIC, D. Serum-Harnsäure-Werte von 113 Pa-
BÄUMER, A. tienten mit Zustand nach Herzinfarkt
SCHULTZ, D. Z. Klin. Chem. Klin. Biochem. 7
 (1969), 197
125. TALBOTT, J.H. Die Gicht
Hippokrates Verlag, Stuttgart 1967
126. TALBOTT, J.H. Gout and blood dyscrasias
Medicine 38 (1959), 173
127. THANNHAUSER, S.J. Über die Pathogenese der Gicht
Dtsch. med. Wschr. 81 (1956), 492
128. THANNHAUSER, S.J. Lehrbuch des Stoffwechsels und der
 Stoffwechselkrankheiten
 J.F. Bergmann Verlag, München 1929
129. TINNEY, W.S. Polycythemia vera and gout: report
POLLEY, H.F. of eight cases
HALL, B.E. Proc. Mayo Clin. 20 (1945), 49
GIFFIN, H.Z.

130. TSE, R.L.
PHELPS, P. Polymorphonuclear leukocyte motility in vitro. V. Release of chemotactic activity following phagocytosis of calciumpyrophosphate crystals, diamond dust, and urate crystals
J. Lab. Clin. Med. 76 (1970), 403
131. VIDEBAEK, A. Polycythemia vera. Course and prognosis
Acta med. scand. 138 (1950), 179
132. WEISSMANN, G. Crystals, Lysosomes and Gout
Adv. Intern. Med. 19 (1974), 239
133. WILCOX, W.R.
KHALAF, A. Solubility of uric acid and monosodium urate
WEINBERGER, A. Med. Biol. Eng. 10 (1972), 522
KIPPEN, L.
KLINENBERG, J.R.
134. WILKE, H. Multiple aseptische Knochennekrosen bei Hyperlipämie, Hyperurikämie und latentem Diabetes mellitus
FRAHM, H.
ZSERNAVIEZKY, J. Dtsch. med. Wschr. 99 (1974), 1530
TORKLUS VON, D.
135. YÜ, T.-F. Suppression of tubular secretion of urate by pyrazinamide in the dog
BERGER, L. Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 107
GUTMAN, A.B. (1961), 905
136. Yü, T.-F. Rarity of x-linked partial Hypoxanthin-Guanin-Phosphoribosyltransferase Deficiency in a large gouty population
BALIS, M.E. Ann. intern. Med. 76 (1972), 255
KRENITSKY, T.A.
DANCIS, J.
SILVERS, D.N.
ELION, G.B.
GUTMAN, A.B.

137. ZEITLHOFER, J. Pathologische Anatomie der Gicht
Therapiewoche 22 (1972), 104
138. ZÖLLNER, N. Gicht, in: Thannhausers Lehrbuch des
Stoffwechsels und der Stoffwechsel-
erkrankungen. Stuttgart 1957, 552
139. ZÖLLNER, N. Moderne Gichtprobleme
Ergebn. inn. Med. Kinderheilk. 14
(1960), 321
140. ZÖLLNER, N. Eine einfache Modifikation der enzy-
matischen Harnsäurebestimmung
Z. Klin. Chem. 6 (1963), 178
141. ZOREF, E. Mutant Feedback-Resistant Phosphori-
bosylpyrophosphate-Synthetase Asso-
ciated with Purine Overproduction and
gout.
J. Clin. Invest. 56 (1975), 1093
- DE VRIES, A.
SPERLING, O.

Lebenslauf

Am 28. Dezember 1947 wurde ich als Tochter des Arztes Dr. med. Hermann Wiese und seiner Ehefrau Irmgard, geb. Eggert, in Minden/Westfalen geboren.

Ostern 1954 wurde ich in die Volksschule in Sülbeck, Kreis Schaumburg-Lippe, eingeschult.

Von 1958 bis 1966 besuchte ich das Gymnasium Adolfinum in Bückeburg, wo ich im Oktober 1966 die Reifeprüfung ablegte.

Vom Wintersemester 1966/67 bis zum Wintersemester 1972/73 studierte ich Humanmedizin an der Freien Universität Berlin.

Im März 1968 bestand ich die naturwissenschaftliche, im Oktober 1969 die ärztliche Vorprüfung und im Februar 1973 die ärztliche Prüfung.

Von Mai 1973 bis August 1973 war ich als Medizinalassistentin auf der Chirurgischen Abteilung des DRK-Krankenhauses Jungfernheide tätig.

Im September 1973 heiratete ich den Diplom-Ingenieur Bernd Ulrich Bula aus Kiel.

Von November 1973 bis August 1974 leistete ich den Rest meiner Medizinalassistentenzeit auf der Inneren Abteilung des Städtischen Wenckebach in Berlin-Tempelhof ab.

Im August 1974 erhielt ich meine Approbation als Ärztin.

Seit 1. Februar 1975 bin ich als Assistenzärztin an der I. Medizinischen Klinik A der Düsseldorfer Universitätskliniken tätig.

